

Symposia Biologica Hungarica

HYPOTHALAMUS-
HYPOPHYSENSYSTEM
UND
NEUROSEKRETION



Die Regelung der Lebensprozesse ist eines der aktuellsten und interessantesten Probleme der Biologie. Viele Fragen der zellulären und humoralen Regulation stehen im Mittelpunkt der heutigen Forschung. Die Biologische Sektion der Ungarischen Akademie der Wissenschaften veranstaltete vom 12—16. August 1958 im Biologischen Institut in Tihany ein Symposium zur Besprechung dieses wichtigen Fragenkreises. Vorliegender Band enthält das wissenschaftliche Material dieses Symposiums. Auf dem Symposium wurden sowohl die theoretischen Probleme als auch die daraus erwachsenden praktischen Zusammenhänge der Neurosekretion und ihrer Beziehung zum Hypothalamus-Hypophysen-System behandelt. Zoologen, biologisch interessierte Ärzte, Physiologen wie auch in der klinischen Praxis tätige Internisten und Gynäkologen gaben ihre Versuchsergebnisse bekannt und wiesen auf die große Bedeutung dieser Forschungsrichtung hin.

Auf dem Symposium wurde darüber diskutiert, wie sich die Neurosekretion in das System der neurohumoralen Regulation einfügt, und zwar nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Insekten, Vögeln und verschiedenen Säugetieren. Das Problem steht im engsten Zusammenhang mit den Fragen

Symposia
Biologica
Hungarica

1.

Symposia Biologica Hungarica

Redigit

I. TÖRŐ

Redigenda curavit

M. MÜLLER

Vol. 1



1960

HYPOTHALAMUS- HYPOPHYSENSYSTEM UND NEUROSEKRETION

Symposium in Tihany, Juni 1958



1960

INHALT

| | |
|-----------------------------|---|
| Vorwort | 7 |
| Teilnehmerverzeichnis | 9 |

Hypothalamo-hypophysäres System der Säugetiere

| | |
|--|-----|
| KORPÁSSY, B.: Neurosekretion und hypothalamische Kontrolle der adrenokortikotropen Funktion der Adenohypophyse | 13 |
| KOVÁCS, K.—HORVÁTH, I. W.—DÁVID, M. A.: Die hypothalamische und periphere Kontrolle der basophilen Adenohypophysenzellen | 25 |
| SCHREIBER, V.: Die Wirkung von Hypothalamusextrakten auf die Hypophyse in vitro | 35 |
| MESS, B.: Einfluß experimenteller Laesion der Nuclei habenulae auf das Zellbild des Hypophysenvorderlappens | 43 |
| DÁVID, M. A.—HORVÁTH, I. W.—KOVÁCS, K.: Antidiuretisches Hormon und Adenohypophysenfunktion | 51 |
| BÁLINT, P.: Einfluß der Großhirnrinde auf die Wasser- und Natriumausscheidung | 63 |
| FORGÁCS, P.: Wirkung von ACTH und Corticoiden auf die Adrenocorticotropinsynthese | 65 |
| FLERKÓ, B.: Die Rolle von Nervenstrukturen des vorderen Hypothalamus in der auf Sexualhormonrückwirkung beruhenden Regulation der gonadotropen Adenohypophysenfunktion | 79 |
| ÁRVAY, A.—BALÁZSY, L.: Experimentelle und klinische Beweise der hypergonadotropen Funktion der Adenohypophyse unter der Wirkung der belastenden neurotrophen Reize | 93 |
| MILIN, R.: Sur la réactivité stressogène du complexe hypothalamohypophysaire... | 105 |
| BÖLÖNYI, F.—ÁRVAY, A.—PÓLIK, J.—BALÁZSY, L.: Veränderungen der hypothalamischen Neurosekretion unter der Wirkung belastender Nervenreize | 131 |
| SCHREIBER, V.: Über den gegenwärtigen Stand der Forschung des hypothalamo-hypophysären Systems in der Tschechoslowakei | 143 |

Neurosekretion bei wirbellosen Tieren

| | |
|--|-----|
| GERSCH, M.: Neurosekretion und Neurohormone bei wirbellosen Tieren..... | 153 |
| KONOK, I.: Die neurosekretion und ihre Rolle bei den Insekten | 181 |
| AROS, B.—BODNÁR, E.: Histologische Untersuchungen über die neurohumorale Funktion von <i>Eisenia rosea</i> (Oligochaeta) | 191 |
| UNGER, H.: Neurohormone bei Seesternen (<i>Marthasterias glacialis</i>) | 203 |



Biologisches Forschungsinstitut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften
in Tihany

VORWORT

Die schnelle Entwicklung der modernen Biologie bringt es mit sich, daß — gleichzeitig mit der Entwicklung neuer Methoden und Geräte, die bisher nie geahnte Möglichkeiten in die Hand des Forschers geben — die Forschung tatsächlich an die Entdeckung der grundlegendsten Gesetzmäßigkeiten des Lebens herangekommen ist. Die sich häufenden Ergebnisse und die immer größer werdende Möglichkeiten führen aber auch zu einer weiteren Schwierigkeit. Die Mannigfaltigkeit analytischer Arbeiten macht es immer schwerer zu einer Synthese zu gelangen. Die Zusammenarbeit verschiedenster Disziplinen wird zum Erkennen der komplizierten Lebensprozesse immer notwendiger. Diese Notwendigkeit führte dazu, daß in immer mehr zunehmender Zahl überall auf der Welt Symposien abgehalten werden, deren Vorteil darin besteht, daß Forscher, die in den verschiedensten Arbeitsrichtungen dasselbe Problem bearbeiten, ihre Gedanken austauschen können. Dies gab auch der Biologischen Sektion der Ungarischen Akademie der Wissenschaften den Ansporn, jährlich Symposien über aktuelle Probleme in Anwesenheit der hervorragendsten Kenner dieser Probleme aus dem Auslande abzuhalten. Zweck dieser Symposien wäre Stellung zu nehmen zu den Problemen, die Hauptrichtung zukünftiger Forschungen zu bestimmen und Vorschläge für eine internationale Zusammenarbeit zu machen.

Das erste solche Symposium wurde über die Regulation der Lebensfunktionen abgehalten. Die Hauptfrage war der Begriff des neuroendokrinen Systems und innerhalb dessen die Neurosecretion, die seit der im Jahre 1928 erfolgten Entdeckung SCHARRER's nicht nur zu einer neuen biologischen Anschauung der neurohumoralen Regelung führte, sondern gleichzeitig auch die morphologischen Grundlagen dieser neuen Forschungsrichtung legte. Morphologen, Physiologen und Biochemiker, Ärzte und Biologen leisteten gleichermaßen ihren Beitrag zur Erforschung dieses komplexen Problems und von ihrer Zusammenarbeit ist die weitere Entwicklung dieses Arbeitsgebietes zu erwarten.

Die Ergebnisse der Symposien standen immer auf der Höhe des aktuellsten Standes der Wissenschaft und können deshalb Anspruch auf weitgehendstes Interesse beanspruchen.

Mit vorliegender Publikation beginnt jene Schriftenreihe, welche die Leser jährlich über ein zeitgemäßes Problem der Wissenschaft informieren sollen.

Ich hoffe, daß diese Schriftenreihe nicht nur das große Interesse befriedigen kann, mit dem sich weiteste Kreise den Problemen der Biologie zuwenden, sondern auch ein gutes Bild über die Entwicklung der experimentellen Biologie in Ungarn vermitteln kann.

Budapest, 10. Juli 1960.

Prof. Dr. I. TÖRŐ



| | | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------------------|--|----------------------|------------------|--------------|--------------|------------|
| | | P. Weisz | | | B. Korpássy | V. Schreiber | | |
| B. Aros | | M. Dávid | | T. Ács | H. Unger | | I. Antal | M. Müller |
| M. Gersch | J. Szentágothai | R. Milin | | I. Konok | | | B. Mess | K. Kovács |
| | | Ch. S. Koschtojantz | | P. Bálint | A. Kovách | | | J. Salánki |
| | | I. Törő | | M. Mödlinger-Odorfer | Á. Bálint-Fekete | A. Árvay | M. Mödlinger | |

TEILNEHMERVERZEICHNIS

| | |
|---------------------------|---|
| Prof. Dr. R. MILIN | Institut für Histologie und Embryologie, Sarajevo |
| Prof. Dr. M. GERSCH | Zoologisches Institut der Universität, Jena |
| Dr. H. UNGER | Zoologisches Institut der Universität, Jena |
| Prof. Ch. S. KOSCHTOJANTZ | Lehrstuhl für Tierphysiologie, Lomonossow Universität, Moskau |
| MUDr. V. SCHREIBER | Laboratorium für Endokrinologie und Metabolismus, III. Medizinische Klinik der Karlsuniversität, Prag |
| Prof. Dr. I. TÖRÖ | Institut für Histologie und Embryologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. B. AROS | Institut für Histologie und Embryologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. P. RÖHLICH | Institut für Histologie und Embryologie, Medizinische Universität, Budapest |
| T. ÁCS | Institut für Histologie und Embryologie, Medizinische Universität, Budapest |
| ILONA BARANYI-BAREK | Institut für Histologie und Embryologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. M. MÜLLER | Institut für Histologie und Embryologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Prof. Dr. P. BÁLINT | Institut für Physiologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. ÁGNES BÁLINT-FEKETE | Institut für Physiologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Doz. Dr. A. KOVÁCH | Institut für Physiologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Doz. Dr. Gy. ÁDÁM | Institut für Physiologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. J. ANTAL | Institut für Physiologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Doz. Dr. P. WEISZ | Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität, Budapest |
| Prof. Dr. G. MÖDLINGER | Institut für Allgemeine Zoologie, Eötvös Loránd Universität, Budapest |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Doz. Dr. MAGDOLNA ODORFER-MÖDLINGER | Institut für Allgemeine Zoologie, Eötvös Loránd Universität, Budapest |
| Dr. P. FORGÁCH | Institut für Rheumatologie und Balneologie, Budapest |
| Prof. Dr. B. KORPÁSSY | Institut für Pathologische Anatomie, Medizinische Universität, Szeged |
| Doz. Dr. K. KOVÁCS | I. Medizinische Universitätsklinik, Szeged |
| Dr. MARGIT A. DÁVID | I. Medizinische Universitätsklinik, Szeged |
| Dr. I. W. HORVÁTH | I. Medizinische Universitätsklinik, Szeged |
| Prof. Dr. A. ÁRVAY | Frauenklinik, Medizinische Universität, Debrecen |
| Dr. F. BÖLÖNYI | Frauenklinik, Medizinische Universität, Debrecen |
| Dr. L. BALÁZS | Frauenklinik, Medizinische Universität, Debrecen |
| Dr. J. PÓLIK | Frauenklinik, Medizinische Universität, Debrecen |
| Dr. J. SALÁNKI | Institut für Physiologie, Medizinische Universität Debrecen |
| Prof. Dr. J. SZENTÁGOTHAJ | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Pécs |
| Doz. Dr. B. FLERKÓ | Histologisches Institut, Medizinische Universität, Pécs |
| Dr. B. MESS | Histologisches Institut, Medizinische Universität, Pécs |
| I. KONOK | Biologisches Forschungsinstitut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Tihany |

HYPOTHALAMO—HYPOPHYSÄRES SYSTEM
DER SÄUGETIERE

NEUROSEKRETION UND HYPOTHALAMISCHE KONTROLLE DER ADRENOKORTIKOTROPEN FUNKTION DER ADENOHYPOPHYSE

B. KÖRPÁSSY

INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND HISTOPATHOLOGIE DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄT, SZEGED

Zusammenfassung

Verfasser erörtert die mit der neurosekretorischen Funktion des Diencephalons zusammenhängenden Probleme und erwähnt die eigenen einschlägigen humanpathologischen Beobachtungen sowie die mit seinen Mitarbeitern im Reizleitungssystem des Herzens beobachteten, auf Neurosekretion deutenden Erscheinungen. Er faßt die in seinem Institut seit mehr als 10 Jahren durchgeführten neuroendokrinen Forschungen, insbesondere über die chemische Zusammensetzung und den Ursprung der Kolloidsubstanzen des Hypothalamus-Hypophysensystems, über die Richtung und den Weg der Kolloidwanderung, ihre Rolle in den Lebensprozessen sowie über die Histophysiologie der antidiuretischen Funktion zusammen. Endlich bespricht er die Frage der Beziehungen zwischen der von verschiedenen Faktoren ausgelösten ACTH- und ADH-Mobilisierung und stellt sich auf den Standpunkt, daß das Neurosekret der vorderen Hypothalamuskern nicht als der viel gesuchte »neurohumoral transmitter« betrachtet werden könne.

I

Im Jahre 1949 teilte BARGMANN [25] mit, das GÖMÖRISCHE Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxinverfahren sei zur Darstellung der in der Neurohypophyse und im Hypothalamus anwesenden Kolloidsubstanz hervorragend geeignet. Diese Feststellung BARGMANNS eröffnete der Forschung einen neuen Weg und hob gleichsam SCHARRERS Konzeption, die Neurosekretion, aus dem Dunkel hervor. Etwas später publizierten meine Mitarbeiter BACHRACH und KOVÁCS in Gemeinschaft mit VARRÓ [4] die Beobachtung, daß sich die Kolloidsubstanz im Hypothalamus der mit Picrotoxin behandelten Hunde beträchtlich vermehre. Die einschlägige ungarische Forschung nahm ihren Ausgang von dieser Mitteilung bzw. von der Arbeit von KOVÁCS und BEREK [21], die sich mit der durch Ganglionektomie ausgelösten Hyperneurokrinie befaßte. Nachfolgend will ich vor allem über die eigenen Untersuchungen und unsere wichtigeren Ergebnisse ein umfassendes Bild geben.

Die neurosekretorische Aktivität im Hypothalamus wurde zuerst bei einem Knochenfisch (*Phoxinus laevis*) von E. SCHARRER (1928) beschrieben. Im Zytoplasma der Ganglienzellen des Nucleus praepopticus von Amphibien und Fischen bzw. des Nucleus supraopticus und paraventricularis von Wirbeltieren ist in Form von Tropfen oder Körnchen eine kolloidartige Substanz zu beobachten, die man für das Produkt bzw. Neurosekret dieser Zellen halten kann. Diese Zellen weisen alle für Nervenzellen bezeichnenden Merkmale auf, wie Axone, Neurofibrillen, Nissl-Substanz usw., und wurden deswegen auch als

»Drüsen-Nerven-Zellen« bezeichnet; die im Hypothalamus vorkommenden Gruppen solcher Zellen wurden als »Zwischenhirndrüse« zusammengefaßt [38].

Im Hypothalamus und in der Hypophyse hatte bereits VIRCHOW Kolloidtropfen beobachtet (die größeren nannte man später HERRING-Körper), aber über ihren Ursprung, ihre chemische Zusammensetzung, den Weg und die Richtung der Kolloidwanderung sowie über ihre Rolle in den Lebensprozessen standen bis in die jüngste Zeit keine exakten Angaben zur Verfügung. Die in meinem Institut durchgeführten ausgedehnten Untersuchungen über die *chemische Zusammensetzung und die Herkunft der Kolloidsubstanzen des Hypothalamus-Hypophysensystems*, die auf dem Ungarischen Pathologenkongreß 1951 vorgetragen wurden [6], erbrachten in mehreren Fragen Feststellungen von grundlegender Wichtigkeit. Es ergab sich vor allem, daß im System eigentlich drei verschiedene Kolloidsubstanzen anwesend sind, die sich mit histochemi-

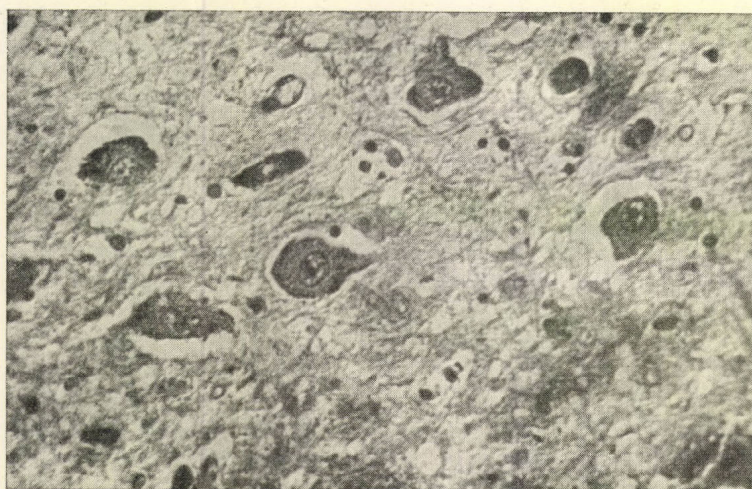


Abb. 1. Stark gömöripositive Ganglienzellen im Nucleus supraopticus (Obd. —Nr. 1/1958) Färbung nach GÖMÖRI—BARGMANN, 375fache Vergrößerung

sehen Methoden gut voneinander differenzieren lassen. Das Kolloid des Hypophysenvorderlappens besteht aus Ribonukleoproteiden und an Eiweiße gebundenen Kohlenhydraten und verfügt histochemisch über die Eigenschaften des Zytoplasmas der basophilen Zellen. Das Kolloid des Mittellappens ist eine Mukopolysaccharide enthaltende mucinartige Substanz, während das Kolloid des Dienzephalons bzw. der Neurohypophyse für ein Glukolipoproteid gehalten werden kann. Die mit hypertotonischer Kochsalzlösung vorgenommenen Versuche wiesen darauf hin, daß das gömöripositive Kolloid der Nerventeile aus den vorderen Hypothalamuskernen längs der sog. neurosekretorischen Bahn in die Neurohypophyse strömt [22].

Die von verschiedenen Autoren durchgeführten experimentellen Untersuchungen bestätigen in jeder Hinsicht die Annahme, daß die sog. Hinterlappenhormone, Oxytocin und das mit dem antidiuretischen Hormon identische Vasopressin, nicht im Hinterlappen, sondern in den Ganglienzellen des

Nucleus supraopticus bzw. paraventricularis gebildet und in der Neurohypophyse lediglich gespeichert werden [14]. In der Frage, ob die Lehre von der Neurosekretion auch für den Menschen gilt, sind die *humanpathologischen Beobachtungen* von entscheidender Bedeutung. Der Befund von Sekretstauung im Tractus supraoptico-hypophyseus des Menschen durch einen Tumor der Sellaregion wurde von MÜLLER [32] mitgeteilt. SLOPER und ADAMS [39] untersuchten in 4 Fällen das Gehirn von (zwecks Heilung eines malignen Leidens) hypophysektomierten Kranken. In allen 4 Fällen beobachteten sie über dem Hypophysenstiel beträchtliche Anhäufung der gömöripositiven Substanz. Da die Substanz nach den histochemischen Untersuchungen cystinreich war, hielten es die Autoren für Neurosekret bzw. Hinterlappenfaktor. Wir selbst fanden bei der Obduktion eines 48jährigen Mannes (Obd.Nr. 1/1958) ein suprasellar lokalisiertes zystisches Kraniopharyngeom, das den Hypothalamus und Hypo-

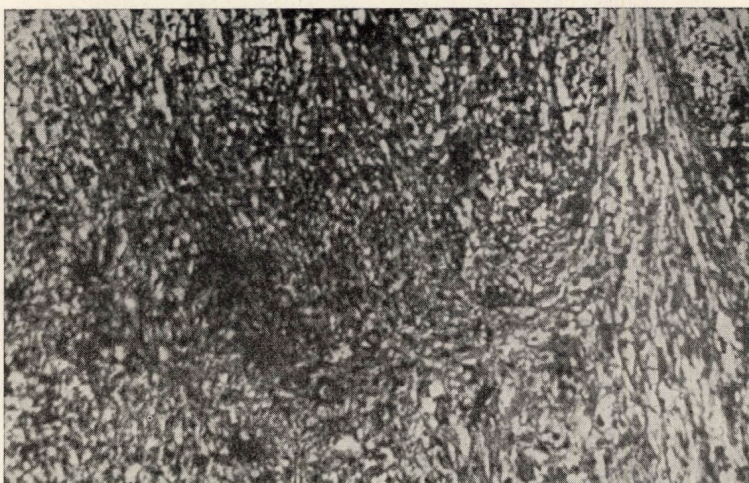


Abb. 2. Neurosekretstauung im Tractus supraopticohypophyseus des Menschen (Obd. — Nr. 1/1958). Färbung nach GÖMÖRI—BARGMANN, 175fache Vergrößerung

physenstiel zu einem erheblichen Teil destruiert hatte. Die vorderen Hypothalamuskern waren aber zum Teil intakt geblieben, und in diesen sowie im erhalten gebliebenen Teil des Tractus supraoptico-hypophyseus konnten wir die bedeutende Vermehrung der sich nach GÖMÖRI—BARGMANN färbenden Substanz wahrnehmen (Abb. 1 und 2). Diese humanpathologischen Beobachtungen gestatten genau die gleiche Schlußfolgerung wie die Tierversuche, d. h. *sie beweisen einen zentrifugal gerichteten Sekrettransport zwischen Dienzephalon und Hypophyse*.

Meiner Ansicht nach verdient die *eigenartige Angioarchitektur* dieser Gegend aus dem Gesichtswinkel des Problemkomplexes der Neurosekretion besondere Beachtung. Zwischen den Ganglienzellen des Nucleus supraopticus und paraventricularis läßt sich nämlich eine außerordentlich reiche Kapillarisation nachweisen (Abb. 3), die Glimembran zwischen den Kapillaren und sezernierenden Ganglienzellen fehlt, ja nach SCHARRER (1939) dringen einzelne

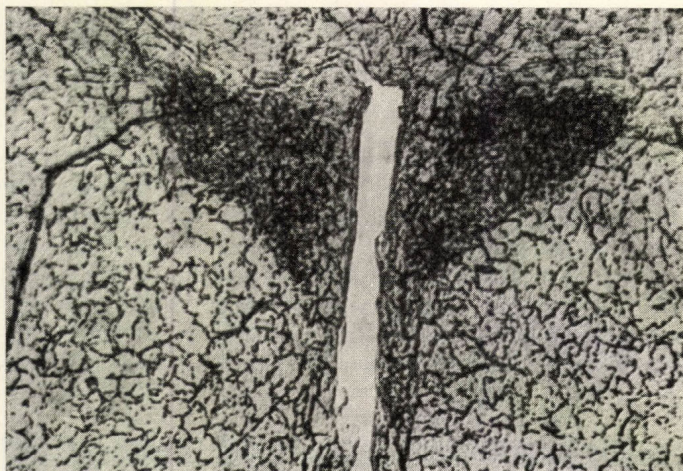


Abb. 3. Übersichtsbild des vorderen Hypothalamus der Ratte mit Benzidin-Reaktion. Auffallend reiche Kapillarisation der Paraventriculariskerne

Kapillaren sogar in die Ganglienzellen ein. Diese ganz spezielle Gefäßstruktur steht offenbar im Zusammenhang mit der eigentümlichen Funktion und den intensiven Stoffwechselprozessen dieser Zwischenhirnkerne und ermöglicht einerseits die unmittelbare Wirkung der mit dem Blutstrom in das Diencephalon gelangenden chemischen Mediatoren auf die Ganglienzellen, andererseits aber auch die unmittelbare Abgabe des Ganglienzellenproduktes an die Kapillaren.

Die der Tätigkeit der endokrinen Drüsen ähnliche Funktion der großzelligen Kerne des vorderen Hypothalamus ist heute bereits als erwiesen zu betrach-

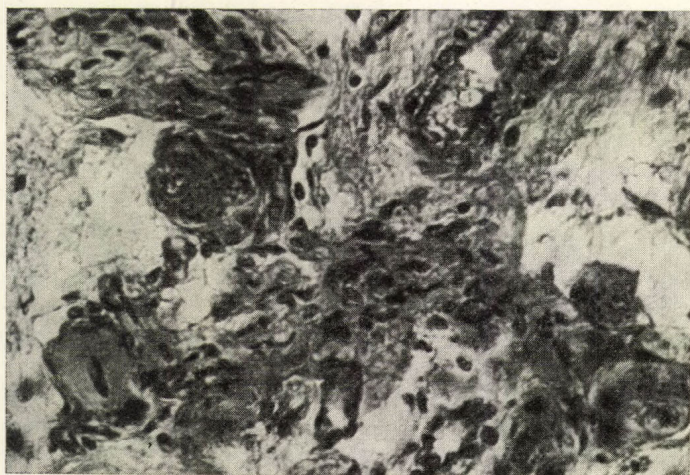


Abb. 4. Gömöroppositive Granula im Ganglienzellzytoplasma des Atrioventrikularknotens vom Schwein. Färbung nach GÖMÖRI—BARGMANN, 375fache Vergrößerung

ten. Es ergibt sich die Frage, ob auch andere Kerne des Hypothalamus neurosekretorische Funktion ausüben, eine Frage, die auch in bezug auf andere Teile des Zentralnervensystems, ja auch des peripheren Nervensystems berechtigterweise gestellt werden kann. Obgleich unsere Kenntnisse in dieser Beziehung noch als ziemlich unsicher angesehen werden müssen, erscheint es doch zumindest wahrscheinlich, daß auch andere Hypothalamuskern über diese Fähigkeit verfügen.

Was das periphere Nervensystem betrifft, so dürften unsere bei der systematischen histologischen Untersuchung der *Herzreizleitungsapparates* gemachten Beobachtungen erwähnenswert sein. Mit meinen Mitarbeitern VIRÁGH und KISS [24] fanden wir im Aschoff-Tawara-Knoten von Schweinen und Rindern im Zytoplasma der vereinzelt vorhandenen Ganglienzellen gömöri-positive Granula, während in anderen Fällen die periphere Anhäufung der

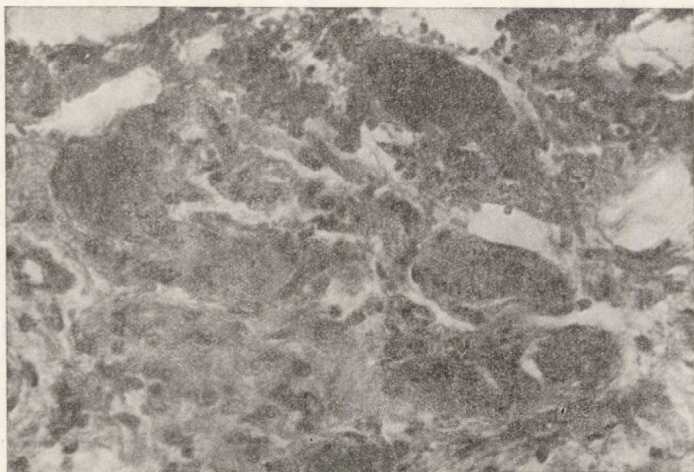


Abb. 5. Periphere Akkumulation der gömöripositiven Substanz im Ganglienzellzytoplasma des Atrioventrikularknotens vom Rind. Färbung nach GÖMÖRI—BARGMANN, 375fache Vergrößerung

gömöripositiven Substanz festzustellen war (Abb. 4 und 5). Wir glauben, diese als Anzeichen der Neurosekretion betrachten zu dürfen, und meinen, daß es auch vom Gesichtspunkt einer Ausfüllung der sich in der Physiologie und Pathologie des Herzreizleitungssystems zeigenden Lücken berechtigt sei, diese Frage eingehender zu studieren.

II

In weiteren will ich die Neurosekretion der vorderen Hypothalamuskern vor allem aus dem Gesichtswinkel der *adrenokortikotrophen Adenohypophysenfunktion* analysieren. In dieser Beziehung müssen zwei Tatsachen vorausgeschickt werden. Die eine wäre, daß zwischen der Adenohypophyse und dem Hypothalamus keine nachweisbare neurale Verbindung besteht bzw. die Adenohypophyse keine sekretomotorischen Fasern enthält. Der längs den Arterien

in die Drüse eindringenden sympathischen bzw. parasympathischen Innervation fällt nämlich nach den meisten Autoren in der Beeinflussung der funktionellen Aktivität der Adenohypophyse keine entscheidende Rolle zu [29]. Die andere Tatsache ist die zweifache Blutversorgung der Hypophyse. Von unserem Gesichtspunkt kommt dem Hypophysenportalsystem eine erheblich größere Bedeutung zu als den Zweigen der A. carotis interna. Die Richtung der Blutströmung in diesem System war lange umstritten. Heute ist die zentrifugal gerichtete Blutströmung als erwiesen zu betrachten [27].

Auf diese morphologischen Tatsachen bzw. physiologischen Beobachtungen als auf eine reale Grundlage baut sich die Konzeption auf, wonach die vielfältige Tätigkeit der Adenohypophyse von den im Dienzephalon erzeugten spezifischen neurohumoralen Faktoren stimuliert bzw. kontrolliert wird, indem diese Faktoren unter Vermittlung der hypophyseportal Gefäße über den Hypophysenstiel in die Adenohypophyse gelangen. Die Ausarbeitung und experimentelle Erhärtung dieser Konzeption ist bekanntlich vor allem mit dem Namen G. W. HARRIS verknüpft [27].

Die Theorie der neurosekretorischen Hypothalamusfunktion beruht auf morphologischen Untersuchungen und Beobachtungen, während sich die Lehre von der hypothalamischen Steuerung der Adenohypophysenfunktion auf experimentelle physiologische Ergebnisse stützt. Obgleich die beiden Theorien nicht von gleichdenkenden Forschern aufgestellt wurden, mußte doch bald die Frage auftauchen, *ob der Neurosekretion in den näheren Beziehungen zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse Bedeutung zukommt.*

Zur Identifizierung der die vorausgesetzten Neurohumoren produzierenden Hypothalamusstrukturen bzw. der angenommenen Dienzephalonfaktoren selber oder allgemeiner gesprochen: zur Untersuchung der Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse hat man mehrere Methoden ausgearbeitet. Am häufigsten wird zweifellos die Methode der Herbeiführung elektrolytischer Läsionen in verschiedenen Hypothalamusregionen angewandt. Diese Methode ist verhältnismäßig einfach, bei der Bewertung ihrer Resultate darf man indessen auch ihre Fehler (Ungenauigkeit des Zielens, unvermeidliche vaskuläre Läsionen usw.) nicht unberücksichtigt lassen. Auf diese Fehler sind offenbar die bisweilen geradezu entgegengesetzten Ergebnisse zurückzuführen. Bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur fällt auf, daß man nach der Läsion verschiedener Areas des Hypothalamus dieselben Hypophysenfunktionsveränderungen beobachtete.

Die zweite Methode besteht in der Anwendung gewisser Medikamente (Chlorpromazin, Morphin), von denen angenommen wird, daß sie den Hypothalamus bzw. dessen Teilfunktionen hemmen, ohne die Reaktionsfähigkeit der Adenohypophyse zu beeinflussen. Diese Methode hat den Fehler, daß wir den Effekt der angewandten Pharmaka nur zum Teil kennen und sie vor allem eine Komplexwirkung ausüben. Unsererseits fanden wir an normalen Ratten, daß Chlorpromazin, Pendiomid, Hydergin oder Dibenamid, 6 Tage hindurch verabreicht, auf den Funktionszustand des vorderen Hypothalamus-Neurohypophysensystems ohne Einfluß sind. Ebenso wenig beeinflussten die erwähnten Mittel die nach Flüssigkeitsentzug im System entstehenden Hyperfunktionserscheinungen, d. h. die Verminderung bzw. das Verschwinden des Neurosekrets aus der Neurohypophyse ließ sich nicht abwehren [7, 10].

Die dritte Methode ist die Anwendung isolierter Adenohypophyse in vitro. SAFFRAN und Mitarbeiter [36] glauben, nach dieser Methode einen neuen

Hypothalamus-Neurohypophysenfaktor erkannt zu haben, den sie »corticotrophin releasing factor« nennen.

In meinem Institut wurde eine von den vorigen abweichende Methode ausgearbeitet, die in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft erscheint. *Die Methode beruht auf dem Studium des histophysiologischen Bildes* und hat die Kenntnis der funktionellen Morphologie des vorderen Hypothalamus-Neurohypophysensystems sowie des Adenohypophysen-Nebennierenrindensystems zur Voraussetzung. Ihre erste grundlegend wichtige Feststellung machten meine Mitarbeiter in dieser Beziehung im Jahre 1951, als sie in parallel durchgeführten morphologischen und biologischen Untersuchungen nachzuweisen vermochten, daß *die sich nach GÖMÖRI färbende Substanz aus dem Hypothalamus und aus der Neurohypophyse auf dieselben Einwirkungen verschwindet wie der biologisch aktive antidiuretische Faktor* [14, 20, 22, 23]. Das bedeutet mit anderen Worten, daß zwischen der Menge der im Hypothalamus bzw. in der Neurohypophyse morphologisch nachweisbaren Substanz (Gömöri-positive Substanz, Neurosekret) und dem Gehalt dieser Gewebe an antidiuretischem Hormon (ADH) enge Parallelität besteht. Genau das gleiche stellte unabhängig von uns auch ORTMANN [34] fest.

In weiteren Untersuchungen vermochten wir unter Anwendung von Einwirkungen, welche die antidiuretische Funktion steigern oder senken, unter Inanspruchnahme quantitativer zytologischer bzw. histochemischer Verfahren *die morphologischen Äquivalente der erhöhten oder verminderten Funktion des vorderen Hypothalamus-Neurohypophysensystems* kennenzulernen. Wir konnten feststellen, daß alle jene Faktoren, die den ADH-Bedarf des Organismus steigern (Durst, hypertonische NaCl-Lösung), sehr charakteristische histomorphologische Bilder ergeben. Die Ganglienzellen des Nucleus supraopticus und paraventricularis schwellen an, ja bei intensiver oder dauerhafter Erhöhung des ADH-Bedarfes kommt es zu signifikanter Erhöhung des Zellkörper-, Nucleus- und Nucleolusvolumens, und die Spitze der Kernvariationskurven verschiebt sich stark nach rechts, in Richtung der größeren Kerne. Gleichzeitig ballen sich die Neurosekretgranula am Rande des Zellkörpers zusammen oder verschwinden ganz, die Tigroidkörnchen sind ebenfalls peripher angeordnet, während die Pyroninophilie und Alkaliphosphataseaktivität der Ganglienzellen wesentlich zunimmt. Sehr bezeichnend ist auch das histologische Bild der Neurohypophyse: neben Hyperämie, Ödem und Anschwellen der Pituizyten verringert sich stark die Menge der Neurosekretgranula, oder diese verschwinden beinahe ganz. Diesen zytologischen bzw. zytochemischen Symptomenkomplex, der unseres Erachtens auf gesteigerte Proteinsynthese deutet, betrachten wir *als das strukturelle Spiegelbild der Hyperneurosekretion* [5, 8, 9, 12].

Nach chronischer Wasserbelastung beobachtet man jedoch ein zytologisches Bild, das auf *Ruhezustand* im Supraoptico-Neurohypophysensystem hinweist. Dessen gut meßbares Merkmal bildet die Volumenverminderung der Ganglienzellnukleolen bzw. die ausgeprägte Linksverschiebung der Spitze der Nukleolenvariationskurven. Zugleich kann in der Neurohypophyse als Zeichen der Speicherung eine größere als die normale Neurosekretmenge nachgewiesen werden [5, 8, 9, 12].

Später (1957) gelang es BACHRACH, durch eingehende Untersuchung der auf die Hyperfunktion der vorderen hypothalamischen Neuronen folgenden Restitution sehr beachtenswerte Feststellungen zu ermitteln. Es scheint, daß der Sekretionszyklus in — zytologisch gut voneinander differenzierbaren —

4 Phasen verläuft. 1. Für die anfängliche Hyperfunktion sind neben sekretgefüllten, dichte Nissl-Substanz aufweisenden Ganglienzellen größere Zellen kennzeichnend, in denen infolge der Verringerung der Gömöripositiven Substanz sowie infolge Tigrolyse und des Verbrauchs der Ribonukleinsäure perinukleäre Aufhellung entstanden ist. 2. Bei verzögerter Hyperfunktion fehlen die sekretgefüllten Zellen, die Zytoplasma-, Kern- und Kernkörperchenvolumina der Ganglienzellen sind vergrößert; beträchtlich hat auch der Ribonukleinsäuregehalt der Nukleolen zugenommen. 3. In der ersten Restaurationsphase ist das Erscheinen sekretgefüllter Zellen charakteristisch, der Ribonukleinsäuregehalt des Zytoplasmas vermehrt sich zunehmend, und die Tigroidklümpchen akkumulieren perinukleär. 4. In der zweiten Restaurationsphase vermindern sich die gömöripositive Substanz, der Ribonukleinsäuregehalt und die Nissl-Substanz der Ganglienzellen auf das den Kontrollen entsprechende Niveau und nehmen ihre ursprüngliche lokale Verteilung an [1, 2, 3].

Einige Autoren betrachten es auch heute noch als nicht geklärt, wo das Neurosekret innerhalb des vorderen Hypothalamus-Neurohypophysensystems erzeugt wird, ob in den Ganglienzellen, in den Traktfaserendigungen oder in den Pituizyten. Aus der Untersuchung der auf die Hyperfunktion der Hypothalamusneuronen folgenden Restaurationsbilder waren auch in dieser Beziehung als entscheidend anzusehende Angaben zu gewinnen. BACHRACH [1] fand nämlich, daß die sich nach GÖMÖRI färbende Substanz nach der Rehydratation zuerst in den vorderen Hypothalamuskernen erscheint und in der Neurohypophyse erst später nachgewiesen werden kann. Im Hinterlappen vermehrt sich der Sekretgehalt im Laufe der Restauration gleichmäßig und allmählich. In den vorderen Hypothalamuskernen nimmt die Neurosekretmenge im Gegensatz dazu zu Beginn der Restauration sprunghaft zu und verringert sich später stetig bis zum Kontrollniveau. *Die Erschließung der ganzen Dynamik der Neurosekretion erhellt demnach nicht nur den zentralen Ursprung des Neurosekrets, sondern auch seine zentrifugal gerichtete Wanderung und die Speicherungsfunktion der Neurohypophyse* [1, 2, 3].

III

Nach der Erörterung der Histophysiologie des vorderen Hypothalamus-Neurohypophysensystems muß ich auf den Fragenkomplex zurückkommen, der uns seit Jahren beschäftigt: welches ist der Stimulator der Erzeugung bzw. Mobilisierung des adrenokortikotropen Hormons der Adenohypophyse, und an welche Hypothalamusstrukturen ist die Produktion dieses Faktors gebunden? Darf man das Neurosekret der vorderen Hypothalamuskernkerne zugleich als den neurohumoralen Transmitter betrachten? Diese Fragen ergaben sich im Rahmen unserer Untersuchungen zuerst anlässlich des Studiums des Gerbsäurestressmechanismus [13]. Später vermochten wir festzustellen, daß sich die ADH-Aktivität des Hypothalamus und der Neurohypophyse verringert, wenn man als Stressor hypertonische Kochsalzlösung oder Formalin anwendet, und in Begleitung eines auf Hyperfunktion deutenden zytologischen Bildes die Neurosekretmenge abnimmt, während zugleich das histophysiologische Bild des Adenohypophysen-Nebennierenrindensystems adrenokortikotrope Hyperfunktion anzeigt. Im Besitze dieser Angaben schien es möglich, daß das Neurosekret der vorderen Hypothalamuskernkerne, d. h. ADH bzw. Vasopressin, der Mediator der adrenokortikotropen Adenohypophysenfunktion sei [14, 15, 16, 27].

Diese Rolle des ADH haben mehrere Autoren [30, 31, 35 u. a.] vorausgesetzt bzw. experimentell zu beweisen versucht. Diese Autoren akzeptieren die Chemotransmitterfunktion des ADH im allgemeinen auf Grund der mit Hinterlappenfaktoren ausgelösten adrenokortikotropen Reaktion. Das Hauptargument MARTINIS [30] besteht darin, daß er ein positives Resultat gewann, als er nach Transplantation der Hypophyse in die vordere Augenkammer Pitressin anwandte. Meiner Ansicht nach läßt sich bei MARTINIS Versuchen und ähnlichen Untersuchungen anderer Autoren die Möglichkeit einer unspezifischen Reaktion keineswegs ausschließen. Man muß auch berücksichtigen, daß das im Verkehr befindliche Pitressin mit einer gewissen geringen, aber wirksamen ACTH-Menge verunreinigt ist. Laut SWINGLE und Mitarbeitern [41] enthält das handelsübliche Pitressin einen ACTH-Ausströmung auslösenden Faktor, der von der Pressorkomponente getrennt werden kann. Nach SCHALLY und SAFFRAN [37] lösen Histamin und gereinigtes Lysin-Vasopressin an der isolierten Rattenadenohypophyse keine ACTH-Ausströmung aus. Die spärlichen Angaben über die Wirkung der DU VIGNEAUSchen synthetischen Hinterlappenfaktoren lassen sich noch nicht endgültig beurteilen.

Bei unseren früheren Untersuchungen suchten wir der Lösung des Problems nahezukommen, indem wir von der Beobachtung ausgingen, daß intensive chronische Wasserbelastung bei Ratten ein dem Ruhezustand bzw. herabgesetzter Funktion des vorderen Hypothalamus-Neurohypophysensystems entsprechendes zytologisches Bild ergibt, gleichzeitig aber in der Nebennierenrinde auf ACTH-Mobilisierung hinweisende Erscheinungen nachgewiesen werden können [17]. Beweiskräftig erscheinende Angaben lieferte der Versuch, bei dem wir Formaldehyd als Stressor anwandten und die Ratten zugleich mit Wasserbelastung behandelten. Mit der Wasserbelastung vermochten wir das im Formalinstreß gesetzmäßig zustande kommende, der antidiuretischen Hyperfunktion äquivalente histophysiologische Bild des Hypothalamus-Neurohypophysensystems vollständig abzuwehren (d. h. die Volumenvergrößerung der Ganglienzellnukleolen im Nucleus supraopticus und paraventricularis und die Verringerung der Neurosekretmenge). Auf die andere neuroendokrine Erscheinung des Formaldehydstreß, die adrenokortikotrophe Hyperfunktion, blieb indessen die Wasserbelastung ohne Einfluß. Aus diesen Ergebnissen mußten wir den Schluß ziehen, daß der Nucleus supraopticus und paraventricularis bzw. die in diesen Hypothalamuskernen produzierten neurohumoralen Faktoren in der Stimulation der adrenokortikotropen Adenohypophysenfunktion keine unmittelbare Rolle spielen können [16].

Später gelang es, die gesteigerte Funktion der beiden Systeme auch durch Anwendung von hypertotonischer Kochsalz- und Traubenzuckerlösung zu trennen bzw. unabhängig voneinander auszulösen. Wir stellten nämlich fest, daß ADH-Mobilisierung lediglich auf Wirkung von hypertotonischer Kochsalzlösung eintritt, da die Neurohypophysenextrakte der damit behandelten Ratten die Wasserausscheidung hydrierter Ratten weniger hemmten als die Neurohypophysenextrakte der Kontrolltiere oder mit hypertotonischer Traubenzuckerlösung behandelten Ratten. Gleichzeitig kam aber die Senkung des Vitamin C-Gehaltes der Nebenniere, eines der wichtigsten indirekten Anzeichen der ACTH-Ausströmung, sowohl auf Wirkung der Kochsalz- als auch der Traubenzuckerlösung zustande und war der Histaminstreßwirkung nahezu äquivalent. Aus diesem Versuch läßt sich die eindeutige Schlußfolgerung ziehen, daß *gestei-*

gerte ACTH-Ausströmung auch unabhängig von der ADH-Mobilisierung herbeigeführt werden kann [12].

Endlich darf unsere Feststellung nicht unerwähnt bleiben, daß die die Funktion des vegetativen Nervensystems hemmenden Pharmaka auf die neurosekretorische Tätigkeit des Supraopticus-Neurohypophysensystems keinen Effekt ausüben. Kürzlich bestätigten SEVY, OHLER und WEINER [40] die Beobachtung von OLLING und DE WIED [33], wonach Chlorpromazin imstande sei, die durch Streß ausgelöste ACTH-Mobilisierung zu hemmen. Diese Autoren nehmen an, die Hemmungswirkung sei direkt auf das Zentralnervensystem, aller Wahrscheinlichkeit nach auf den Hypothalamus gerichtet. Unsere Feststellung, daß Chlorpromazin die Funktion des Supraopticus-Neurohypophysensystems nicht beeinflusse, die osmotische Aktivierung dieses Systems nicht hemme, darf als neuer Beweis dafür genommen werden, daß Vasopressin bzw. ADH nicht als unmittelbarer Mediator der ACTH-Mobilisierung angesehen werden kann [7, 10].

Die hier nur kurz beschriebenen Versuche und Ergebnisse, die wir unter Anwendung der unsererseits ausgearbeiteten histophysiologischen Methode erzielten, scheinen darauf hinzudeuten, daß es sich bei der durch verschiedene Faktoren ausgelösten ACTH- und ADH-Mobilisierung lediglich um Parallelerscheinungen handelt, zwischen denen kein kausaler Zusammenhang besteht. Mit anderen Worten: *das in den vorderen Hypothalamuskernen produzierte und in der Neurohypophyse gespeicherte Neurosekret (Oxytocin und Vasopressin) kann man auf Grund unserer Versuchsergebnisse nicht als den Stimulator der adrenokortikotropen Adenohypophysenfunktion betrachten.*

Bei dem gegenwärtigen Stand unserer Untersuchungen vermögen wir naturgemäß eine ganze Reihe von Fragen noch nicht zufriedenstellend zu beantworten. Die Rolle des Dienzephalons in der Steuerung der Sekretion und Mobilisierung der Trophormone der Adenohypophyse bzw. in der Aktivierung und Hemmung dieser Vorderlappenfunktionen bildet unzweifelhaft ein außerordentlich komplexes Problem, das von ganz verschiedenen Seiten angegriffen werden muß. Jeder Versuch, es nur von einem Gesichtswinkel aus lösen zu wollen, ist von vornherein hoffnungslos und führt zu falscher Interpretation. Selbst im Zusammenhang mit den am besten bekannten Hypothalamuskernen, dem Nucleus paraventricularis und supraopticus, sind noch nicht alle Fragen geklärt. So darf man u. a. nicht vergessen, daß diese Kerne zwei Zelltypen enthalten, die magno- und parvozellulären Ganglienzellen. Im Gegensatz zum magnozöllulären Typus stehen nicht genügende Beweise zur Verfügung, daß auch die Axone der parvozellulären Ganglienzellen in der Neurohypophyse enden, und andererseits ist auch die Neurosekretionsfunktion dieser Zellen umstritten. Demnach stellt die biologische Rolle eines Ganglienzelltyps des Nucleus supraopticus und paraventricularis noch eine offene Frage dar. Dieses herausgegriffene Beispiel zeigt, daß die neuroendokrinologische Forschung noch einen langen und mühevollen Weg zurückzulegen hat.

LITERATUR

Eigene Arbeiten

1. BACHRACH, D. (1957) Über einige Probleme der hypothalamischen Neurosekretion. I. Beiträge zur Herkunft des Neurosekrets. *Z. Zellforsch.*, **46**, 457—473.
2. BACHRACH, D. u. KÖSZEGI, B. (1957) Über einige Probleme der hypothalamischen Neurosekretion. II. Änderung der basophilen Substanz (Ribonucleinsäuregehalt) der Ganglienzelle zur Zeit der Abnahme bzw. Bildung des Neurosekrets der Ratte. *Z. Zellforsch.*, **46**, 474—483.
3. BACHRACH, D. (1957) Über einige Probleme der hypothalamischen Neurosekretion. III. Aufbau und Funktionszustand der vorderen Hypothalamuskern bei der Ratte. *Z. Zellforsch.*, **47**, 147—157.
4. BACHRACH, D., KOVÁCS, K., VARRÓ, V. (1951) Experimental production of hyper-neurocrinia with picrotoxin. *Acta Physiol. Hung.*, **2**, 105—111.
5. BACHRACH, D., KOVÁCS, K., TRAUB, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Histomorphological signs of hyperfunction in the magnocellular nuclei of the anterior hypothalamus of the rat. *Acta Morph. Hung.*, **4**, 179—185.
6. BACHRACH, D., KOVÁCS, K., VARRÓ, V., OLÁH, F. (1952, 1953) Histochemical examination of the colloids of the hypothalamo-hypophyseal system. *Acta Morph. Hung.*, **2**, 71; **3**, 169—182.
7. BACHRACH, D., KÖSZEGI, B., SKULTÉTY, S., JÁKI, Gy., KÖRPÁSSY, B. (1958) Effect of autonomic blocking agents on the neurosecretion of the hypothalamus in the albino rat. *Acta Physiol. Hung.*, **14**, 223—230.
8. BACHRACH, D., SKULTÉTY, S., JÁKI, J., KÖRPÁSSY, B. (1956) Histophysiological signs of hyperfunction in the antidiuretic centres in experimental traumatic oliguria. *Acta Morph. Hung.*, **6**, 371—374.
9. BACHRACH, D., SKULTÉTY, S., JÁKI, J., KÖRPÁSSY, B. (1956) Funktionssteigerung der antidiuretischen Zentren bei experimenteller traumatischer Oligurie. *Acta Neuroveget.*, **15**, 60—72.
10. KÖRPÁSSY, B. (1957) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Ganglionblockern. *Acta Neuroveget.*, **16**, 200—208.
11. KÖRPÁSSY, B. Eine neuerdings entdeckte Funktion des Zentralnervensystems, die Neurosekretion. *Orvosi Hetilap*, **98**, 1029—1036. (Ungarisch.)
12. KÖRPÁSSY, B. (1958) Recherches sur les rapports entre l'hypothalamus et l'hypophyse. *Pathophysiologia Diencephalica*, Wien, Springer, 552—559.
13. KÖRPÁSSY, B., TÖRÖK, J., KOVÁCS, K. (1950) Endokrine Veränderungen bei experimenteller akuter Gerbsäurevergiftung, mit besonderer Rücksicht auf die Nebennierenrinde. *Acta Physiol. Hung.*, **1**, 113—124.
14. KOVÁCS, K., BACHRACH, D. (1951) Hypothalamus and water metabolism. Studies on the antidiuretic substance of the hypothalamus and hypophysis. *Acta Med. Scand.*, **141**, 137—152.
15. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Hypothalamo-hypophyseale Beziehungen der Flüssigkeitsentziehung bei Ratten. *Endokrinologie*, **31**, 17—29.
16. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Über die Beziehungen zwischen den Systemen der vorderen Hypothalamus-Neurohypophyse und der Adenohypophysen-Nebennierenrinde. *Endokrinologie*, **31**, 149—156.
17. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Hypothalamo-hypophyseal relations of experimentally induced changes in salt and water metabolism. *Acta Morph. Hung.*, **4**, 417—427.
18. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., SZTANOJEVITS, A., KÖRPÁSSY, B. (1954) Histomorphological changes following aspecific damage in the anterior hypothalamic nuclei of rats. *Acta Morph. Hung.*, **4**, 409—416.
19. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., OLÁH, F., VARRÓ, V. (1952) Hypothalamus and water metabolism. *Acta Morph. Hung.*, **2**, 72.
20. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., VARRÓ, V., OLÁH, F. (1953) Morphologische und biologische Veränderungen im Nucleus supraopticus und paraventricularis auf Wirkung von hypertotonischer Salzlösung. *Kísérl. Orvostud.*, **5**, 143—148. (Ungarisch.)
21. KOVÁCS, K., BEREK, L. (1947) Universitäts-Preisausschreiben, Pathologische Anatomie, Szeged. (Unveröffentlicht.)

22. OLÁH, F., VARRÓ, V., BACHRACH, D., KOVÁCS, K. (1952) Biological investigations of the colloid of the hypothalamo-hypophyseal system. *Acta Morph. Hung.*, **2**, 72.
23. OLÁH, F., VARRÓ, V., KOVÁCS, K., BACHRACH, D. (1953) Morphologische und biologische Änderungen im Nucleus supraopticus und paraventricularis unter der Einwirkung hypertonischer Salzlösung. *Endokrinologie*, **30**, 12—19.
24. VIRÁGH, SZ., KISS, J., KORPÁSSY, B., noch unveröffentlichte Ergebnisse.

Andere Arbeiten

25. BARGMANN, W. (1949) Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. *Z. Zellforsch.*, **34**, 610—634.
26. BARGMANN, W., HILD, W., ORTMANN, R., SCHIEBLER, TH. H. (1950) Morphologische und experimentelle Untersuchungen über das hypothalamisch-hypophysäre System. *Acta Neurovegetativa*, **1**, 233—275.
27. DONOVAN, B. T., HARRIS, G. W. (1957) Pituitary and adrenal glands. *Ann. Rev. Physiol.*, **19**, 439—466.
28. HELLER, H. (1957) The neurohypophysis. London, Butterworth.
29. JAILER, J. W., CHRISTY, N. P. (1957) Endocrinology. *Ann. Rev. Med.*, **8**, 193—238.
30. MARTINI, L. (1958) Alcuni aspetti del controllo ipotalamico della secrezione dell'ormone adrenocorticotropico. *Pathophysiologica Diencephalica*. Wien, Springer. 229—245.
31. MIRSKY, I. A., STEIN, M., PAULISCH, G. (1954) The secretion of an antidiuretic substance into the circulation of adrenalectomized and hypophysectomized rats exposed to noxious stimuli. *Endocrinology*, **55**, 28—39.
32. MÜLLER, W. (1955) Neurosekretstauung im Tractus Supraopticohypophyseus des Menschen durch einen raumbegrenzenden Prozeß. *Z. Zellforsch.*, **42**, 439—442.
33. OLLING, CH. C. J., DE WIED, D. (1956) Inhibition of the release of corticotrophin from the hypophysis by chlorpromazine. *Acta Endocrin.*, **22**, 283—292.
34. ORTMANN, R. (1951) Über experimentelle Veränderungen der Morphologie des Hypophysenzwischenhirnsystems und die Beziehungen der sog. »GÖMÖRI-Substanz« zum Adiuretin. *Z. Zellforsch.*, **36**, 93—140.
35. ROTHBALLER, A. B. (1953) Changes in the rat neurohypophysis induced by painful stimuli with particular reference to neurosecretory material. *Anat. Rec.*, **115**, 21—41.
36. SAFFRAN, M., SCHALLY, A. V., BENFEY, B. G. (1955) Stimulation of the release of corticotrophin from the adenohypophysis by a neurohypophyseal factor. *Endocrinology*, **57**, 439—444.
37. SCHALLY, A. V., SAFFRAN, M. (1956) Effect of histamin, vasopressin and corticotrophin-releasing factor on ACTH release in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **92**, 636—637.
38. SCHARRER, E., SCHARRER, B. (1954) Neurosekretion. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, **6/5**. Springer, Berlin.
39. SLOPER, J. C., ADAMS, C. W. M. (1956) The hypothalamic elaboration of posterior pituitary principle in man. Evidence derived from hypophysectomy. *J. Path. Bact.*, **72**, 587—602.
40. SEVY, R. W., OHLER, E. A., WEINER, A. (1957) Effect of chlorpromazine on stress induced adrenal ascorbic acid depletion. *Endocrinology*, **61**, 45—51.
41. SWINGLE, W. W., BRAUNICK, L. J., PARLOW, A. F., BARRETT, W. (1956) Fractions of commercial pituitary which release ACTH. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **92**, 540—543.

DIE HYPOTHALAMISCHE UND PERIPHERE KONTROLLE DER BASOPHILEN ADENOHYPOPHYSENZELLEN

K. KOVÁCS, I. W. HORVÁTH und M. A. DÁVID

. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, SZEGED

Zusammenfassung

In der ihrer unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen beraubten Adenohypophyse sind zytomorphologische Anzeichen wahrnehmbar, die auf das Aussetzen der basophilen Funktion hinweisen. Eine derartige Hypophyse vermag nicht genügend Hormon zu sezernieren, und die peripheren endokrinen Drüsen (Nebennierenrinde, Thyreoidea, Ovarium) atrophisieren. Im Streß ist die transplantierte Pars distalis nicht imstande, ihre Funktion zu steigern.

Die Bedeutung der hypothalamischen Regulation unterliegt demnach keinem Zweifel, doch muß auf Grund der Ergebnisse auch die Wichtigkeit der peripheren Hormonspiegels in der Regulation der Hypophysenfunktion betont werden. Durch Einführung exzessiver Hormongaben läßt sich die Hypophyse auch unmittelbar von der Peripherie her, unabhängig vom Dienzephalon, beeinflussen, was auch aus den mit Cortison bzw. Follikulin durchgeführten Versuchen hervorgeht.

Im Endergebnis wird die dualistische Auffassung vertreten, daß die Hypophyse sowohl vom Hypothalamus als auch von der Peripherie aus beeinflußt werden kann.

Einführung

Die Frage der hypothalamischen Regulation der Adenohypophysenfunktion ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt der neuroendokrinologischen Forschung gerückt. Als Methode wählte man in der überwiegenden Mehrzahl der Untersuchungen die Reizung oder Läsion des Hypothalamus bzw. die Unterbrechung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen der Adenohypophyse und stellte die in den verschiedenen Funktionen des Vorderlappens zustande gekommenen Verschiebungen auf Grund des Verhaltens der unter der Kontrolle der Pars distalis stehenden peripheren endokrinen Drüsen fest [9, 10, 11]. Neben diesen zahlreichen und zu widersprechenden Ergebnissen führenden Untersuchungen ist das Studium der direkten Reaktionen der Adenohypophyse in den Hintergrund gedrängt worden, und Literaturangaben über die unmittelbar in der Adenohypophyse vor sich gehenden Veränderungen sind nur vereinzelt anzutreffen [9, 10, 11]. Die Untersuchung der veränderten Struktur oder Funktion der peripheren endokrinen Drüsen kann aber Angaben nur über die Mobilisierung der Adenohypophysenhormone liefern, jedoch keine Aufklärung über ihre Produktion geben.

Von diesen Überlegungen ausgehend, beabsichtigten wir, Untersuchungen durchzuführen, die es ermöglichen, zu der Frage der hypothalamischen Regulation auf Grund der in der Adenohypophyse selbst eingetretenen Veränderungen Stellung zu nehmen. Hierzu boten sich zwei Möglichkeiten: 1. die

quantitative Bestimmung der Adenohypophysenhormone, 2. die Analyse der in der Adenohypophyse vor sich gehenden zytomorphologischen Veränderungen.

Im Rahmen eines kurzen Vortrages ist nicht die Möglichkeit gegeben, sämtliche Probleme zu behandeln, so daß wir uns jetzt nur mit dem hypophysären Basophilismus befassen wollen; es ist nämlich noch keineswegs geklärt, inwieweit diese gut registrierbare zytomorphologische Reaktion der Adenohypophyse unter der Kontrolle des Dienzephalons steht.

Unter hypophysärem Basophilismus verstehen wir die Vermehrung der basophilen Adenohypophysenzellen, denen fast alle Untersucher funktionelle Bedeutung zuschreiben. Ihre Vermehrung wird von einzelnen [4] als morphologisches Äquivalent des Panhyperpituitarismus betrachtet, von anderen [2, 7, 19] jedoch — da sich das Zytoplasma dieser Zellen auch mit der PJS-Reaktion färben läßt — mit der erhöhten Produktion der Glykoproteidhormone (FSH, LH, TSH) in Zusammenhang gebracht.

In vorangegangenen Versuchen [1, 12, 13, 15, 17] hatten wir festgestellt, daß die Adenohypophyse auf die den Organismus erreichenden unspezifischen Einwirkungen — Dehydration, Formalin-Streß usw. — mit stereotyper Reaktion reagiert: es entwickelt sich basophile Hyperplasie. Eine ähnliche Veränderung kann auch durch Einführung einer großen Cortisondosis hervorgerufen werden [14, 16]. Zwecks Klarstellung der hypothalamischen Regulation wiederholten wir diese Versuche an Tieren, bei denen wir die unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen der Adenohypophyse unterbrochen hatten. Als Methode läßt sich die Stieldurchtrennung bei diesen Untersuchungen nicht anwenden, weil infolge der Regeneration der Portalgefäße mit der Entstehung neuer humoraler Verbindungen gerechnet werden muß [9]. Verhindern wir jedoch die Regeneration der Portalgefäße, so entwickeln sich im Parenchym des Vorderlappens Nekrose und Fibrose, die auf Hypoxie zurückgeführt werden können [6]. Wir wählten daher als Arbeitsmethode die Transplantation der Adenohypophyse. Unter diesen Umständen wächst die Adenohypophyse an, ihre Vaskularisation ist einwandfrei, und unmittelbare hypothalamische Verbindungen sind mit voller Sicherheit auszuschließen.

Methode und Ergebnisse

Die Versuche wurden an Albinorattenweibchen vom selben Stamm vorgenommen, die gemischte Diät erhielten. Die Hypophyse der Tiere wurde in Äthernarkose parapharyngeal entfernt. Die Autotransplantation geschah in der Weise, daß wir den Nervenlappen von der exstirpierten Hypophyse sorgfältig ablösten und die Adenohypophyse unter Antibiotikaskchutz in die vordere Augenkammer transplantierten. Die Tiere wurden 30 Tage nach der Operation zum Versuch verwendet. In einigen Fällen war das Transplantat nekrotisch bzw. fanden wir ein Residuum in der Sella turcica. Diese Tiere wurden bei der Bewertung der Versuche nicht berücksichtigt.

Als Stressorsubstanz benutzten wir Formalin, und zwar verabreichten wir den Ratten 7 Tage lang täglich einmal, vom 8. Tage an täglich zweimal subkutan 0,5 ml 2%ige Formalinlösung. Diese Behandlung wurde bis zum Verenden der Tiere durchgeführt. Cortison (Adreson-Organon) injizierten wir 8 Tage hindurch subkutan in der Tagesmenge von 10 mg, und am 8. Versuchstage wurden die Tiere getötet. Neben den Tieren mit transplantiertem Hypo-

physe wurden als Kontrollen intakte und hypophysektomierte unbehandelte sowie auf genau gleiche Weise mit Formalin bzw. Cortison behandelte und zu Vergleichszwecken natürlich auch unbehandelte Ratten eingestellt, deren Adenohypophyse wir in die vordere Augenkammer transplantiert hatten. Nach der Sektion wurden die Hypophysen in Susa fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Serienschnitte färbten wir mit Hämatoxylin-Eosin, nach dem GOLDBERG—CHAIKOFFSchen Trichromverfahren [5] und mit der PJS-Reaktion. Die Organe wurden nach Formalinfixierung präpariert, auf der analytischen Waage mit 0,1 mg Genauigkeit gewogen und auch die Organgewichte mathematisch ausgewertet. Von den endokrinen und lymphatischen Organen wurden auch mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Paraffinschnitte hergestellt.

Die Resultate des mit Formalin durchgeführten Versuches gibt Tabelle 1 wieder, aus der hervorgeht, daß bei intakten Ratten auf Wirkung des Formalinstresses die signifikante Vergrößerung der Nebenniere und Gewichtssenkung der lymphatischen Organe zustande kommt. Das Gewicht der Schilddrüse hat sich nicht wesentlich geändert, das auf 100 g Körpergewicht berechnete Uterus- und Ovariumgewicht nahm in diesem Versuch etwas ab. Das Gewicht der innersekretorischen Organe der Tiere mit transplanterter Hypophyse zeigt ähnlich dem der hypophysektomierten mathematisch signifikante Senkung. Nach Formalinbehandlung kam es nicht zur Hypertrophie der Nebennieren, die innersekretorischen Organe blieben atrophisch. Im Vergleich zu den Kontrollen war auch die Überlebenszeit kürzer. Das Gewicht der lymphatischen Organe hat sich auch in diesen Gruppen verringert, was offensichtlich auf eine von der Funktion der Hypophysen-Nebennierenrindenachse unabhängige toxische Wirkung zurückgeführt werden kann.

Die Ergebnisse der mit Cortison durchgeführten Versuche veranschaulicht Tabelle 2. Die Cortisonbehandlung bewirkte bei den intakten Ratten die Atrophie der Nebennieren und sehr ausgeprägte Gewichtssenkung der Lymphorgane. Uterus und Ovarium wiesen mäßige Vergrößerung auf. Bei den Tieren mit transplanterter Hypophyse ist die Gewichtssenkung der endokrinen Organe auch in diesem Versuch signifikant, ferner konnten wir feststellen, daß die Gewichtsveränderungen die bei normalen Tieren mit Cortison hervorgerufen werden können, weder bei den hypophysektomierten noch bei den Tieren mit transplanterter Hypophyse zustande kommen.

Die in den Organen der mit Formalin bzw. Cortison behandelten intakten Ratten entstandenen histologischen Veränderungen haben wir in vorangegangenen Mitteilungen [1, 16] ausführlich beschrieben. Was die bei den hypophysektomierten bzw. über transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren vorgefundenen morphologischen Abweichungen anlangt, so waren in den endokrinen Organen (Schilddrüse, Nebennierenrinde, Gonaden) auf Hypofunktion deutende Erscheinungen anwesend. Nach Formalinbehandlung blieben die Nebennieren und Ovarien der operierten Tiere auch weiterhin atrophisch. Die Cortisonverabreichung war auf die histologischen Abweichungen im wesentlichen ohne Einfluß.

In den transplantierten Hypophysen sind bezeichnende zytomorphologische Veränderungen zu beobachten. Der transplantierte Vorderlappen vaskularisiert gut, zwischen den Zellbündeln befinden sich mit Erythrozyten angefüllte weite Sinusoide. Nekrose ist nicht zu sehen. Am auffallendsten ist die hochgradige Degranulation: die basophilen Zellen sind ganz verschwunden und nur einige stark degranulierte Eosinophile wahrnehmbar. Das Bild wird

Tabelle 1

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Formalinstress

| Gruppe | Tiere | | Durchschnitt. Überlebensdauer in Tagen | Variationsbreite | Anfängliches Körpergewicht g | Endgültiges Körpergewicht g | Schilddrüse mg | Nebenniere mg | Ovarium mg | Uterus mg | Thymus mg | Milz mg |
|--|--------|------------|--|------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Anzahl | Geschlecht | | | | | | | | | | |
| I. Kontrollen | 9 | ♂ | — | — | — | 166,7 ± 8,2* | 12,8 ± 0,8 | 28,1 ± 0,8 | 51,7 ± 1,7 | 207,9 ± 26,1 | 104,0 ± 11,9 | 414,6 ± 33,9 |
| II. Formalin | 7 | ♂ | 18,3 ± 0,9* | 14—22 | 134,3 ± 6,5 | 140,0 ± 9,0 | 12,2 ± 1,8 | 47,3 ± 3,0 | 43,2 ± 5,3 | 131,0 ± 17,0 | 39,5 ± 6,1 | 235,1 ± 12,0 |
| III. Hypophysek- tomiert | 9 | ♂ | — | — | — | 131,1 ± 7,3 | 8,1 ± 0,7 | 14,1 ± 1,5 | 23,5 ± 1,6 | 92,0 ± 4,8 | 99,6 ± 16,2 | 275,3 ± 29,1 |
| Hypophysek- IV. tomiert + Formalin | 9 | ♀ | 11,3 ± 1,6 | 7—23 | 151,1 ± 9,0 | 147,8 ± 7,1 | 8,6 ± 0,7 | 12,5 ± 1,2 | 23,4 ± 1,4 | 77,9 ± 7,8 | 65,9 ± 7,6 | 220,3 ± 26,3 |
| V. Transplan- tiert | 9 | ♀ | — | — | — | 129,4 ± 8,5 | 9,1 ± 0,4 | 14,0 ± 1,5 | 25,9 ± 1,9 | 94,6 ± 6,5 | 120,6 ± 12,4 | 304,6 ± 17,5 |
| VI. Transplan- tiert + Formalin | 6 | ♀ | 14,5 ± 2,9 | 10—26 | 134,2 ± 5,9 | 132,2 ± 7,4 | 8,5 ± 0,9 | 17,7 ± 2,0 | 22,7 ± 2,3 | 79,8 ± 3,7 | 63,0 ± 12,8 | 282,3 ± 94,8 |

* Mittelfehler

Wahrscheinlichkeit:

| | | | | | | |
|--------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| I/II. | 0,80 > p > 0,70 | p < 0,001 | 0,20 > p > 0,10 | 0,05 > p > 0,02 | p < 0,01 | p < 0,01 |
| I/III. | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,001 | 0,90 > p > 0,80 | p < 0,01 |
| I/IV. | p < 0,01 | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,001 | 0,05 > p > 0,02 | p < 0,01 |
| I/V. | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,01 | 0,40 > p > 0,30 | 0,02 > p > 0,01 |
| I/VI. | p < 0,01 | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,01 | 0,05 > p > 0,02 | 0,02 > p > 0,01 |

Tabelle 2

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Cortisonbehandlung

| Gruppe | Tiere | | Anfängliches Körpergewicht g | Endgültiges Körpergewicht g | Schilddrüse mg | Nebenniere mg | Ovarium mg | Uterus mg | Thymus mg | Milz mg | |
|---------------|------------------------------|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Anzahl | Geschlecht | | | | | | | | | |
| I. | Kontrollen | 6 | ♀ | — | 140,0 ± 10,6* | 14,3 ± 2,4 | 30,5 ± 0,8 | 52,4 ± 3,0 | 184,4 ± 27,5 | 158,3 ± 17,5 | 431,1 ± 57,7 |
| II. | Cortison | 6 | ♀ | 149,2 ± 6,9 | 129,2 ± 7,6 | 12,2 ± 0,7 | 21,7 ± 1,3 | 61,0 ± 3,4 | 246,0 ± 36,8 | 30,4 ± 6,4 | 275,5 ± 17,0 |
| III. | Hypophysektomiert | 6 | ♀ | — | 125,0 ± 5,9 | 9,3 ± 0,8 | 13,3 ± 3,1 | 29,5 ± 2,9 | 85,3 ± 4,5 | 137,4 ± 16,3 | 311,1 ± 34,9 |
| V. | Hypophysektomiert + Cortison | 11 | ♀ | 170,5 ± 5,5 | 129,1 ± 4,4 | 8,6 ± 0,7 | 15,6 ± 0,8 | 37,2 ± 2,8 | 113,4 ± 5,9 | 18,4 ± 2,3 | 210,5 ± 17,6 |
| V. | Transplantiert | 7 | ♀ | — | 113,6 ± 5,3 | 10,0 ± 1,2 | 13,5 ± 1,3 | 27,1 ± 2,3 | 89,5 ± 3,6 | 152,9 ± 15,5 | 312,9 ± 11,9 |
| VI. | Transplantiert + Cortison | 12 | ♀ | 154,6 ± 4,2 | 122,9 ± 5,1 | 8,5 ± 0,6 | 16,6 ± 1,5 | 31,7 ± 2,9 | 113,0 ± 7,1 | 35,5 ± 11,5 | 170,5 ± 9,0 |
| *Mittelfehler | | | | } Wahrscheinlichkeit: | I/II. | 0,50>p>0,40 | p<0,001 | 0,10>p>0,05 | 0,10>p>0,05 | p<0,001 | 0,05>p>0,02 |
| | | | | | I/III. | 0,10>p>0,05 | p<0,001 | p<0,001 | 0,01>p>0,001 | 0,40>p>0,30 | 0,10>p>0,05 |
| | | | | | I/V. | 0,20>p>0,10 | 0,01>p>0,001 | p<0,001 | 0,01>p>0,001 | 0,90>p>0,80 | 0,05>p>0,02 |
| | | | | | II/IV. | 0,02>p>0,01 | 0,01>p>0,001 | p<0,001 | p<<0,001 | 0,10>p>0,05 | 0,05>p>0,02 |
| | | | | | II/VI. | 0,01>p>0,001 | 0,01>p>0,001 | p<0,001 | 0,05>p>0,02 | 0,90>p>0,80 | 0,20>p>0,10 |
| | | | | | III/IV. | 0,60>p>0,50 | 0,50>p>0,40 | 0,20>p>0,10 | 0,02>p>0,01 | p<<0,001 | 0,05>p>0,02 |
| | | | | | V/VI. | 0,30>p>0,20 | 0,30>p>0,20 | 0,30>p>0,20 | 0,05>p>0,02 | p<0,001 | p<<0,001 |

von chromophoben Zellen beherrscht. PJS-positive Zellen sind nicht nachweisbar. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren [20] überein. Formalinbehandlung übt auf dieses einheitliche Bild keinen Einfluß aus. Während die Formalinverabfolgung bei intakten Ratten intensive basophile Hyperplasie verursacht, bleibt das chromophobe Bild in den Transplantaten unverändert.

Nach Einführung von Cortison verändert sich jedoch die Gewebsstruktur der Transplantate wesentlich: es erscheinen basophile Zellen. In diesen ist das Zytoplasma teilweise homogen, in anderen kondensiert sich die basophile Granulation perinukleär, doch kommen auch hypertrophisierte und fein degraniulierte Formen vor. Stellenweise erinnern einzelne Basophile an CROOKESche Zellen. In den mit der PJS-Reaktion gefärbten Präparaten zeigt die basophile Substanz PJS-Positivität.

Während die Formalin- bzw. Cortisonbehandlung in der Adenohypophyse intakter Ratten ähnliche Veränderungen — basophile Hyperplasie — verursachen, trennen sich die von den beiden Einwirkungen hervorgerufenen identischen zytomorphologischen Reaktionen voneinander, wenn man die unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen des Vorderlappens unterbricht. Aus den Resultaten darf daher geschlossen werden, daß die Intaktheit der direkten hypothalamischen Verbindungen unentbehrlich ist, damit sich der durch Formalinstreß verursachte Basophilismus entwickle, aber die Cortisonwirkung auch unter diesen Bedingungen zur Geltung kommt. Unsere Ergebnisse lassen demnach die Schlußfolgerung zu, daß das zytomorphologische Bild der Hypophyse durch Einführung exzessiver Hormonmengen von der Peripherie her, unabhängig vom Dienzephalon, auch unmittelbar beeinflusst werden kann.

NIKITOVITCH—WINER und EVERETT [18] hatten nach Retransplantation der in die Nierenkapsel implantierten Adenohypophyse unter die mediale Eminentia die Rückkehr der Hypophysenfunktion beobachtet. Parallel mit der Normalisierung erschienen auch wieder basophile Zellen.

Die Frage der Funktionswiederkehr ergibt sich auch im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen. Nach unseren zytomorphologischen Beobachtungen handelt es sich unseres Erachtens um das Erscheinen der PJS-positiven gonadotropen Basophilen. Wenn diese Hypothese zutrifft, so muß sich der cortisonbedingte Basophilismus mit dem die Gonadotrophhormonsekretion hemmenden Follikulin abwehren lassen.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, trat auf Wirkung der Follikulinbehandlung [die Cortisondosis war dieselbe wie im vorigen Versuch; von Follikulin (Hogival-Chinoin) gaben wir i. m. 1000 IE 8 Tage lang; die Tiere wurden am 8. Tage getötet] die signifikante Vergrößerung der Uteri ein. Andere Abweichungen waren im Gewicht der endokrinen Organe nicht zu beobachten. (Wir kontrollierten den Vaginalabstrich der Versuchstiere: der bei den follikulinbehandelten Tieren entstandene Östrus zeigt deutlich den Erfolg der Behandlung an.)

Die zytomorphologische Analyse der Transplantate bestätigte unsere Hypothese, d. h. die von Cortison verursachte basophile Zellhyperplasie wurde durch die Follikulinbehandlung vollständig abgewehrt, so daß ein einhelliges chromophobes Bild zu sehen war: die basophilen Zellen waren völlig verschwunden. (Es sei bemerkt, daß mit Follikulin der streß- bzw. cortisonbedingte Basophilismus auch bei intakten Tieren vollkommen aufgehoben werden kann.)

Tabelle 3

*Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe von Ratten mit transplantiert
Adenohypophyse nach Cortison- bzw. Cortison- und Follikulinbehandlung*

| Gruppe | | Behandlung | Tiere | | Anfängliches Körpergewicht g | Entd- gültiges Körpergewicht g | Schilddrüse mg | Nebenniere mg | Ovarium mg | Uterus mg | Thymus mg | Milz mg |
|--|------------------|-----------------------|--------|--------------|------------------------------|--------------------------------|----------------|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| | | | Anzahl | Ge- schlecht | | | | | | | | |
| I. | Transplan- tiert | — | 6 | +0 | — | 113,3 ±7,9* | 8,7 ±1,2 | 12,2 ±1,7 | 28,1 ±1,6 | 105,8 ±12,5 | 152,8 ±20,8 | 333,1 +34,0 |
| II. | Transplan- tiert | Cortison | 6 | +0 | 155,0 ±6,6 | 131,7 ±6,3 | 7,8 ±0,7 | 13,0 ±1,1 | 26,6 ±3,8 | 99,2 ±9,0 | 55,1 ±20,5 | 186,5 ±12,5 |
| III. | Transplan- tiert | Cortison + Follikulin | 7 | +0 | 147,9 ±6,5 | 122,3 ±4,3 | 8,2 ±0,8 | 13,5 ±0,6 | 31,4 ±4,1 | 553,5 ±142,7 | 30,3 ±7,3 | 194,5 ±11,2 |
| *Mittelfehler Wahrscheinlichkeit: | | | | | { | I/II | 0,60>p>0,50 | 0,70>p>0,60 | 0,80>p>0,70 | p>0,90 | p<0,01 | p<0,01 |
| | | | | | | I/III | 0,80>p>0,70 | 0,50>p>0,40 | 0,40>p>0,30 | 0,05>p>0,02 | p<0,001 | p<0,01 |
| | | | | | | II/III | 0,80>p>0,70 | 0,70>p>0,60 | 0,40>p>0,30 | 0,02>p>0,01 | 0,50>p>0,40 | 0,70>p>0,60 |

Besprechung

Wie die Versuchsergebnisse zeigen, erscheinen nach Cortisondosierung in der ihrer unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen beraubten Adenohypophyse gonadotrophe Zellen. Nach mehreren Angaben geht die Vermehrung der gonadotrophen Zellen mit gesteigerter Gonadotrophhormonproduktion einher. So wiesen wir bei Streß früher [17] nach, daß sich der Gonadotrophhormongehalt der Hypophyse vermehrt. BLIVAISS und Mitarbeiter [3, 8] haben in der Adenohypophyse intakter Ratten nach Cortisonbehandlung die Erhöhung der Gonadotrophhormonmenge festgestellt. In bezug auf die Transplantate ist es auf Grund unserer zytomorphologischen Befunde als wahrscheinlich zu betrachten, daß parallel mit dem Erscheinen der gonadotrophen Zellen auch die Gonadotrophhormonproduktion wieder in Gang kam; ohne biologische Titrierung des Hormongehaltes wollen wir dies jedoch nicht entschieden behaupten. Wir betrachten es als unsere vordringliche Aufgabe, diese Frage zu klären.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen ergibt sich schließlich die Frage, warum die Folgen der vorausgesetzten Gonadotrophhormonproduktion an der Peripherie nicht zur Geltung kommen. Bei den cortisonbehandelten Tieren mit transplantiertem Hypophyse blieben nämlich die Ovarien und der Uterus auch weiterhin atrophisch, wir konnten im Vaginalabstrich keine Östrusentwicklung feststellen, und die histologische Untersuchung der Gonaden bot keinen Anhaltspunkt für die Wiederkehr der Funktion.

Für das gegensätzliche Verhalten des Zentrums und der Peripherie vermögen wir in der gegenwärtigen Phase unserer Untersuchungen noch keine entschiedene Erklärung zu geben. Es kommen 4 Möglichkeiten in Frage: 1. Die Versuchsdauer war zu kurz, um den Effekt des Gonadotrophhormons zu ermöglichen. 2. Die Transplantate waren zu klein, weshalb nur so wenig Gonadotrophhormon freigesetzt wurde, daß die Wirkung an der Peripherie nicht nachgewiesen werden konnte. 3. Das Erscheinen der gonadotrophen Zellen führt zur Speicherung ohne Mobilisierung. 4. Cortison setzt die Gonadotrophinempfindlichkeit der Gonaden herab, so daß der Effekt aus diesem Grunde — obwohl Gonadotrophhormonmobilisierung stattfindet — nicht zur Geltung kommt.

Die Klarstellung dieser Probleme erfordert weitere eingehende Untersuchungen.

LITERATUR

1. BACHRACH, D., KOVÁCS, K., DÁVID, M., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Morphology of the anterior pituitary in increased ACTH production in the rat. *Acta Morphol. Hung.*, **4**, 429—436.
2. BARNETT, R. J., LADMAN, A. J., McALLISTER, N. J., SIPERSTEIN, E. R. (1956) The localisation of glycoprotein hormones in the anterior pituitary glands of rats investigated by differential protein solubilities, histological stains and bio-assays *Endocrinology*, **59**, 398—418.
3. BLIVAISS, B. B., HANSON, R. O., ROSENZWEIG, R. E., McNEIL, K. (1954) Sexual development in female rats treated with cortisone. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **86**, 678—682.
4. FARKAS, K. (1940) Cytologische Beiträge zur Mobilisation und zu den Transportwegen der Sekretionsprodukte der Hypophyse. *Virch. Arch.*, **305**, 609—626.
5. GOLDBERG, R. C., CHAIKOFF, I. L. (1952) On occurrence of 6 cell types in dog anterior pituitary. *Anat. Rec.*, **112**, 265—274.

6. GREEP, R. O., BARNETT, R. J. (1951) Effect of pituitary stalksection on reproductive organs of female rats. *Endocrinology*, **49**, 172—184.
7. HALMI, N. S. (1950) Two types of basophils in anterior pituitary of rat and their respective cytophysiological significance. *Endocrinology*, **47**, 289—299.
8. HANSON, R. O., BLIVAIS, B. B., ROSENZWEIG, R. E. (1957) Sexual development in male rats treated with cortisone. *Amer. J. Physiol.*, **188**, 281—286.
9. HARRIS, G. W. (1955) Neural control of the pituitary gland. Edward Arnold Ltd, London.
10. KOVÁCS, K. (1956—1957) A hypothalamus-hypophysis rendszer szerepe a vízanyag-cserében. Die Rolle des Hypothalamus-Hypophysensystems im Wasserstoffwechsel. Kandidaten-Dissertation. (Ungarisch.)
11. KOVÁCS, K. (1958) Über die hypothalamische Regulation der Adenohypophysenfunktion. *Zschr. inn. Med.*, **13**, 303—312.
12. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Hypothalamo-hypophyseale Beziehungen der Flüssigkeitsentziehung bei Ratten. *Endokrinologie*, **31**, 17—29.
13. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Hypothalamo-hypophyseale relations of experimentally induced changes in salt and water metabolism. *Acta Morphol. Hung.*, **4**, 417—427.
14. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W. (1958) Effect of stress and cortisone on the cytomorphology of pituitary grafts in rats. *Nature*, **181**, 19.
15. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., KÖRPÁSSY, B. (1957) Functional significance of pituitary basophilism. *Lancet*, **1**, 638.
16. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., KÖRPÁSSY, B. (1958) Wirkung von Cortison und Oestrogenen auf die Zytologie der Adenohypophyse von Ratten. *Endokrinologie*, **36**, 23—28.
17. KOVÁCS, K., JAKOBOVITS, A., DÁVID, M., HORVÁTH, É., BACHRACH, D., KÖRPÁSSY, B. (1955) Wirkung der Hämokonzentration auf die gonadotrope Funktion der Adenohypophyse bei Ratten. *Endokrinologie*, **32**, 281—289.
18. NIKITOVITCH-WINER, M., EVERETT, J. W. (1957) Resumption of gonadotrophic function in pituitary grafts following retransplantation from kidney to median eminence. *Nature*, **180**, 1434—1435.
19. PURVES, H. D., GRIESBACH, W. E. (1951) Site of thyrotrophin and gonadotrophin production in rat pituitary studied by McManus-Hotchkiss staining for glycoprotein. *Endocrinology*, **49**, 244—264.
20. SIPERSTEIN, E. R., GREER, M. A. (1956) Observations on the morphology and histochemistry of the mouse pituitary implanted in the anterior eye chamber. *J. Nat. Cancer. Inst.*, **17**, 569—599.

DIE WIRKUNG VON HYPOTHALAMUSEXTRAKTEN AUF DIE HYPOPHYSE IN VITRO

V. SCHREIBER

LABORATORIUM FÜR ENDOKRINOLOGIE UND METABOLISMUS, III. INTERNE KLINIK, FAKULTÄT
DER ALLGEMEINEN MEDIZIN DER KARLSUNIVERSITÄT, PRAHA

Zusammenfassung

Das Ziel unserer Versuche ist das Auffinden eines einfachen biochemischen Kriteriums der Wirkung des hypophysiotropen Hypothalamuswirkstoffes in der Hypophyse bei kurzfristiger Inkubation in vitro. Aus der Zusammenfassung unserer bisherigen Resultate ergibt sich: 1. bei kurzfristiger Inkubation von Rattenhypophysen in vitro mit einer Hypothalamussuspension vermindert sich bedeutsam der Ascorbinsäuregehalt; 2. die Aktivität der alkalischen Phosphatasen verändert sich nicht; 3. die Aktivität der sauren Phosphatasen steigt bedeutsam; 4. der Kaliumgehalt verändert sich offensichtlich nicht. Als am meisten erfolgversprechend erachten wir vorläufig die Aktivitätsveränderungen der sauren Phosphatasen.

In den letzten Jahren häufen sich neben indirekten auch direkte Beweise für die hypophysiotrophe Wirkung der Hypothalamuswirkstoffe. Vor allem wurden wiederholt Versuchsergebnisse zum Nachweis der ACTH-hypophysiotropen Aktivität von Hypothalamusextrakten [12, 4, 10, 27, 25, 28], aber auch zum Nachweis der TSH-hypophysiotropen Aktivität [13, 21, 23, 25] und der die Gonadotrophinsekretion stimulierenden Aktivität [5, 6, 25] publiziert. Die Mehrzahl dieser in vivo vorgenommenen Versuche ist von verschiedenen Gesichtspunkten aus kritisierbar.

Einen bedeutenden Schritt vorwärts im Nachweis von adeno-hypophysiotropen Hypothalamuswirkstoffen bedeuteten die Versuche von GUILLEMIN und Mitarbeiter [8, 9], welche bei Anwendung der Gewebeskulturtechnik, oder der Organinkubation in vitro zum Befund der absoluten Notwendigkeit der Anwesenheit von Hypothalamusgewebe im Medium zur Erhaltung der ACTH-Sekretion und endlich zum Nachweis des Kortikotrophin freimachenden Hypothalamusfaktors, CRF, führten. Die Technik von GUILLEMIN zum CRF-Nachweis in vitro in Gewebeskulturen, oder bei Organinkubation (der Adeno-hypophyse) ist nicht einfach (Gewebeskulturtechnik, ACTH-Bestimmung im Medium an hypophysektomierten Ratten) und erfordert genügend Zeit; auch wird mit ihr nur einer von mehreren vorausgesetzten Wirkstoffen, d. i. CRF, nachgewiesen. Wenn es auch möglich ist, CRF in vitro auch in kurzfristigen Versuchen [23] nachzuweisen, hielten wir es dennoch für angebracht, weitere Kriterien für die Hypothalamusextraktwirkung auf die Adeno-hypophyse in vitro zu suchen.

Vor allem interessierte uns die Möglichkeit der Detektion von Veränderungen in der Hypophyse selbst, welche bei der Einwirkung des Hypothalamusextraktes eintreten. Der Befund solcher Veränderungen in der Hypophyse,

welche nach kurzfristiger Inkubation mit Hypothalamusextrakt biochemisch leicht feststellbar wären, hätte zweierlei Bedeutung: erstens könnten derartige Veränderungen als Kriterien für die Anwesenheit, resp. Wirksamkeit des hypophysiotrophen Wirkstoffes (z. B. in verschiedenen Fraktionen der Hypothalamusextraktes u. ä.) dienen, zweitens würden sie zur Erkenntnis des Mechanismus der Hypothalamusextraktwirkung in der Adenohypophyse beitragen. Falls es gelingen würde, derartige Kriterien zu finden, wäre es freilich nötig, diese Einwirkung des Hypothalamusextraktes in Beziehung zu seiner Einwirkung auf die adenohypophysäre Hormonsekretion zu bringen, d. h. auch in Versuchen *in vivo*. Bisher verfolgten wir den Einfluß des rohen, wäßrigen Hypothalamusextraktes auf den Hypophysengehalt an folgenden Stoffen: Ascorbinsäure, alkalische und saure Phosphatasen und Kalium.

Der Einfluß einer Gehirngewebssuspension auf den Ascorbinsäuregehalt in der Hypophyse *in vitro*

Die Hypophyse [7] steht an dritter Stelle in der Rangordnung der Säugetierorgane, was den Reichtum an Ascorbinsäure anlangt (am meisten enthalten die Nebennieren, dann der Gelbkörper), sie enthält etwa 110–150 mg% Ascorbinsäure. Die Hypophyse hat die Fähigkeit, Ascorbinsäure nach ihrer Darreichung zu akkumulieren [14]. Der Ascorbinsäurespiegel in der Hypophyse ist freilich ziemlich inert, so wurden z. B. bei Belastungen keine Veränderungen gefunden [19]. Wenn sich nach völliger Adrenalektomie von Ratten, einschließlich der akzessorischen Nebennieren, das Bild einer Adrenalinsuffizienz herausbildet, sinkt der Ascorbinsäuregehalt in der Hypophyse dann doch ab; in dieser Situation akkumuliert die Hypophyse auch keine Ascorbinsäure mehr [15]. Es scheint daher, daß wenigstens für den Grenzfall eine Abhängigkeit zwischen dem Ascorbinsäuregehalt und der adenohypophysären Sekretionsaktivität besteht. Ohne Rücksicht auf die Richtigkeit dieser Voraussetzung, hielten wir es für richtig [24] uns vom Einfluß des Hypothalamus auf den Ascorbinsäuregehalt in der Hypophyse bei kurzfristiger Inkubation *in vitro* zu überzeugen.

In Rattenversuchen bestimmten wir die Ascorbinsäure [20] einerseits in frischen Hypophysen, andererseits nach zweistündiger Inkubation im Krebs-Ringer-Phosphatmedium, weiterhin nach Inkubation im gleichen Medium mit einer Suspension des temporalen Gehirnlappens der gleichen Ratte (das Durchschnittsgewicht des benützten Gehirnteiles betrug 125 mg), und endlich nach Inkubation mit einer Suspension der Gehirnbasis (Umgebung der eminentia medialis und der Boden des 3. Ventrikels, Durchschnittsgewicht 123 mg).

Die Resultate sind aus der Tabelle 1 ersichtlich. Die durchschnittliche Ascorbinsäurekonzentration in frischen Hypophysen war etwas höher, als sie laufend angegeben wird, u. zw. 178 mg%. Nach zweistündiger Inkubation *in vitro* in 1 ml Krebs-Ringer Phosphatmedium von p_H 7,5, Temperatur $37 \pm 0,2^\circ C$ mit 300 mg% Glukose sank sie auf 135 mg%, nach Inkubation im gleichen Medium mit einer Suspension von L. temporalis auf 120 mg% und endlich nach Inkubation im gleichen Medium mit einer Suspension von Gehirnbasis sank sie auf 104 mg%. Der Unterschied zwischen den beiden letzten Gruppen ist im *t*-Test statistisch hoch beweisend ($p < 0,01$).

Tabelle 1

Hypophysengewichte und Ascorbinsäuregehalt in Hypophysen der einzelnen Gruppen

| Gruppe | 1. frische Hypophys. | | 2. bebrütet im Medium | | 3. bebrütet Med. + Lob. temp. | | 4. bebrütet Med. + Hypothal. | |
|----------------|----------------------|------------|-----------------------|------------|-------------------------------|------------|------------------------------|------------|
| n | 19 | | 24 | | 25 | | 30 | |
| m | mg 6,2 | mg% 178 | mg 6,4 | mg% 135 | mg 7,2 | mg% 120 | mg 7,8 | mg% 104 |
| S _m | 6,9 | | 4,7 | | 5,0 | | 2,6 | |

n = Anzahl der Bestimmungen, m = arithmetisches Mittel, S_m = Standarddeviation des arithmetischen Mittels, mg = Hypophysengewichte, mg% = Ascorbinsäuregehalt

Erwartungsgemäß genügt schon eine zweistündige Inkubation im Krebs-Ringer-Phosphatmedium zu einem beträchtlichen Absinken des Ascorbinsäurespiegels in Rattenhypophysen *in vitro*. Nach Zusatz einer Gehirnbasis-suspension ins Medium sinkt jedoch der Ascorbinsäuregehalt in den bebrüteten Hypophysen statistisch bedeutsam weiter ab, welchen Umstand wir als Beweis für die spezifische hypophysotrophe Wirkung der Hypothalamussuspension ansehen. Wenn auch der Unterschied zwischen dem Ascorbinsäuregehalt von in reinem Medium bebrüteten Hypophysen und von Hypophysen, welche in einem Medium mit einem Zusatz einer L. temporalis-Suspension bebrütet wurden, statistisch nicht beweisend ist (was in Übereinstimmung mit unserer Konzeption steht), trat doch eine gewisse Erniedrigung ein und es muß in diesem Zusammenhang auf die Angaben von GUILLEMIN [9] hingewiesen werden, daß die CRF-Aktivität in einer Fraktion des Stoffes P, welcher im allgemeinen im Gehirn (aber auch in anderen Geweben) vorhanden ist, nachgewiesen werden kann. Auch in unseren vorangegangenen Versuchen [25] stellten wir bei Ratten eine Gewichtszunahme der Nebennieren nach Applikation eines L. temporalis-Extraktes *in vivo* fest. Eine Hypothalamussuspension (Suspension des Hypothalamusgehirnteils) hat jedoch auf die Senkung des Ascorbinsäurespiegels in Hypophysen eine weitaus prägnantere Wirkung, welcher Umstand sich auch in einem statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen beiden Gruppen im t-Test manifestiert. Trotz seiner statistischen Bedeutsamkeit kann der Unterschied zwischen den beiden letzten Gruppen in unseren Versuchen nicht für ausreichend gehalten werden, um eine gewisse Voraussetzung für die Möglichkeit einer diagnostischen Auswertung dieser Methode in der klinischen Endokrinologie zu geben (wenn wir auch diese Möglichkeit nicht ausschließen). Es hängt dies sichtlich mit einer gewissen Unbeeinflussbarkeit des Ascorbinsäurespiegels in der Hypophyse zusammen. Für die klinische Diagnostik wäre eine weitaus empfindlichere Methode nötig, wie die SAYERSche ACTH-Titration [20], welche auch für Blut modifiziert werden kann.

Schließlich muß bemerkt werden, daß die Herabsetzung des Ascorbinsäuregehaltes in Hypophysen, welche mit einer Gehirnbasis-suspension bebrütet wurden, gegenüber den mit einer L. temporalis-Suspension bebrüteten Hypophysen, nur in dem Fall als ein Beweis für die hypophysotrophe Wirkung der Hypothalamussuspension erachtet werden kann, wenn es möglich ist, gleich-

zeitig auszuschließen, daß es sich um eine unspezifische Wirkung handelt, d. h. daß eine Hypothalamussuspension den Ascorbinsäuregehalt auch in anderen Geweben stärker herabsetzt, als eine L. temporalis-Suspension. Deshalb haben wir in weiteren Versuchen gleichzeitig auch Rattennebennieren bebrütet und festgestellt, daß nach zweistündiger Inkubation im Medium allein der Ascorbinsäuregehalt in den Nebennieren auf $74,4 \pm 9,53\%$, nach Inkubation mit L. temporalis auf $75,1 \pm 10,19\%$ und nach Inkubation mit Hypothalamus auf $74,7 \pm 7,54\%$ absinkt, folglich in allen Fällen praktisch gleich. Das Ergebnis dieses Versuches betrachten wir als Beweis für die Spezifität der hypophysiotrophen Wirkung der Hypothalamussuspension.

Der Einfluß einer Gehirngewebssuspension auf den Phosphatasegehalt in der Hypophyse in vitro

Die Senkung des Ascorbinsäuregehaltes in Hypophysen nach Inkubation mit einer Hypothalamussuspension, welche statistisch zwar bedeutsam ist, war nicht solchen Grades, um in jedem einzelnen Fall eine eindeutige Orientierung über die Anwesenheit von Hypothalamus im Medium zu ermöglichen, und wir forschten daher weiter nach Kriterien der Hypothalamussuspensionswirkung direkt in der Hypophyse bei der Inkubation in vitro. Wir richteten mit CHARVÁT und KMENTOVÁ unsere Aufmerksamkeit auf die Phosphataseaktivität in der Hypophyse in der Annahme, daß ihre Aktivität ein Bild der allgemeinen Stoffwechselaktivität der Hypophyse sein könnte, welche eventuell durch eine Hypothalamussuspension beeinflusbar wäre.

Obzwar eine große Menge von Publikationen vorliegt, soweit es sich um die Beziehungen zwischen Phosphatasen und endokrinen Drüsen im allgemeinen handelt, namentlich was die Veränderungen der Phosphataseaktivität in Geweben bei der Wirkung von adenohypophysären Hormonen betrifft, wurde bisher der Phosphataseaktivität in der Hypophyse selbst nur eine beschränkte Aufmerksamkeit gewidmet. Durch histochemische Methoden wurde in der Hypophyse die Anwesenheit sowohl von alkalischen [3, 17, 18] wie auch von sauren [1, 2] Phosphatasen nachgewiesen, wobei alkalische Phosphatase vielleicht vorwiegend in den adenohypophysären Azidophilen vorhanden ist. Nur vereinzelt finden sich Mitteilungen über die Phosphataseaktivität in bezug auf adenohypophysäre Sekretionsaktivität, z. B. nach Kastration [3]. Die histochemischen Methoden schließen zwar eine semiquantitative Bestimmung der Phosphataseaktivität in der Hypophyse nicht aus, sind aber langwierig und wir gaben daher der Phosphataseaktivitätsbestimmung im groben hypophysären Homogenat mit der Eprouvettenmethode den Vorrang.

Auspräparierte und getrocknete Hypophysen von unter Standardbedingungen gezüchteten Rattenmännchen vom Stamme Wistar (vgl. die Versuche mit Ascorbinsäure), haben wir nach Abwägung auf einer Torsionswaage, entweder sofort verarbeitet (frische Hypophysen), oder eine Stunde im Krebs-Ringer-Phosphatmedium bebrütet. Eine Hypophysengruppe wurde in reinem Medium bebrütet, die zweite in einem Medium mit einer L. temporalis-Suspension der gleichen Ratte, die dritte mit einer Gehirnbasis suspension der gleichen Ratte (eminentia medialis tuberculi einerei, Umgebung des 3. Ventrikels). Nach Beendigung der Inkubation (bei frischen Hypophysen gleich nach der Tötung) trockneten wir die Hypophysen ab, verrieben sie in einer Achatschale in 1,5 ml

Wasser und verwendeten 0,5 ml des Homogenats zur Inkubation und 0,5 ml für den Blindversuch (unbebrütet). Alkalische und saure Phosphatasen bestimmten wir mit einer Modifikation der KING—ARMSTRONGSchen Methode für Serum [11], anstelle von 0,5 ml Serum nehmen wir 0,5 ml hypophysäres Homogenat und den Gehalt geben wir in Phosphataseeinheiten auf ein Gramm Gewebe an.

Die Bestimmungsergebnisse alkalischer Phosphatasen in den einzelnen Gruppen von Hypophysen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt, saurer Phospha-

Tabelle 2

Aktivität der alkalischen Phosphatasen in den Hypophysen der einzelnen Gruppen

| Gruppe | frische Hypophys. | bebrütet im Medium | bebrütet Med. + L. temp. | bebrütet Med. + Hypoth. |
|--|-------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| Anzahl der Ratten.... | 18 | 18 | 18 | 18 |
| Durchschnittsgew. d. Ratten g | 166 | 168 | 166 | 165 |
| Durchschnittsgew. d. bebrüt. Gehirnteiles mg | — | — | 102 | 92 |
| Durchschnittsgew. d. Hypophysen mg ... | 5,3 | 5,5 | 5,4 | 5,4 |
| Durchschnittsgehalt an alk. Phosphatasen E./g $\pm \sigma m$ | $1,96 \pm 0,157$ | $1,35 \pm 0,128$ | $1,35 \pm 0,118$ | $1,60 \pm 0,121$ |

Tabelle 3

Aktivität der sauren Phosphatasen in den Hypophysen der einzelnen Gruppen

| Gruppe | frische Hypophys. | bebrütet im Medium | bebrütet Med. + L. temp. | bebrütet Med. + Hypoth. |
|--|-------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| Anzahl der Ratten.... | 8 | 10 | 29 | 30 |
| Durchschnittsgew. d. Ratten g | 151 | 154 | 174 | 173 |
| Durchschnittsgew. d. bebrüt. Gehirnteiles mg/l ml. | — | — | 104 | 86 |
| Durchschnittsgew. d. Hypophysen mg ... | 5,1 | 5,0 | 5,7 | 5,5 |
| Durchschnittsgehalt an sauren Phosphatasen E./g $\pm \sigma m$ | $2,98 \pm 0,29$ | $2,04 \pm 0,168$ | $2,08 \pm 0,097$ | $2,79 \pm 0,175$ |

tasen in Tabelle 3. In frischen Hypophysen fanden wir ca. um 1 Einheit mehr saure als alkalische Phosphatasen. Nach Inkubation im Medium allein sinkt die Aktivität der alkalischen, wie auch der sauren Phosphatasen; annähernd auf dem gleichen Wert ist sie auch nach Inkubation mit einer *L. temporalis* Suspension. Nach der Inkubation mit einer Gehirnbasis suspension erhöht sich die Aktivität der alkalischen (statistisch unbedeutend), wie auch der sauren Phosphatase. Der Aktivitätsanstieg der sauren Phosphatasen beträgt durchschnittlich 0,71 E./g und ist statistisch hoch beweisend ($p < 0,01$).

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß die Aktivitätserhöhung der sauren Phosphatasen in den Hypophysen nach Inkubation mit einer Hypothalamussuspension durch die hohe Phosphataseaktivität in der Suspension allein bedingt ist, bestimmten wir die Aktivität der sauren, wie auch alkalischen Phosphatasen in einer Versuchsserie direkt in einer *L. temporalis*-, resp. Gehirnbasis suspension von Ratten. Das Resultat ist aus Tabelle 4 ersichtlich. Es zeigt eindeutig, daß die Aktivität der sauren Phosphatasen in einer *L. temporalis*-Suspension und in einer Gehirnbasis suspension praktisch gleich ist. Das bedeutet, daß die Erhöhung in den Hypophysen nicht durch die Gegenwart des hohen Spiegels der sauren Phosphatasen in der Gehirnbasis bedingt ist.

Tabelle 4

Der alkalische und saure Phosphatasegehalt in einer L. temporalis- und Gehirnbasis suspension

| Gehirnteil | Zahl der Proben | Durchschnittsgew. d. Ratten g | Durchschnittsgew. d. Proben mg | Alk. Phosphatasen E/g \pm om | Saure Phosph. E./g \pm om |
|----------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <i>L. temporalis</i> | 6 9 | 165 178 | 128 123 | $0,99 \pm 0,103$ | $1,21 \pm 0,05$ |
| Gehirnbasis | 8 10 | 171 177 | 128 121 | $0,79 \pm 0,067$ | $1,19 \pm 0,099$ |

Es wäre vorläufig verfrüht, sich über die Bedeutung der Aktivität der sauren Phosphatasen nach der Inkubation mit einer Hypothalamussuspension ein Urteil zu bilden. Es wird nötig sein, zuerst festzustellen, wie sich die sauren Hypophysephosphatasen unter verschiedenen experimentellen Bedingungen in vivo verhalten, namentlich bei Einwirkung verschiedener Belastungssituationen. Vorläufig bietet sich die Hypothese an, daß, so wie die alkalischen Phosphatasen hauptsächlich in den adeno hypophysären Azidophilen vorhanden sind, offenbar die sauren Phosphatasen ein Glied der biochemischen Ausstattung der basophilen Zellen sein werden, somit jener Zellen, in welchen ACTH und TSH gebildet wird.

Der Einfluß einer Gehirngewebssuspension auf den Kaliumgehalt in der Hypophyse in vitro

Gleichzeitig mit den oben angeführten Versuchen verfolgten wir den Einfluß der Inkubation von Rattenhypophyse mit Gehirnsuspensionen in vitro auf den Kaliumgehalt in der Hypophyse. Wir gingen von den Angaben von

REINBERG und STOLKOWSKI [16] aus, welche Beweise für die interessante Hypothese erbrachten, daß der Anstieg der ACTH-Sekretion bei Kortikoidmangel (nach Adrenalektomie) durch den Anstieg des Kaliumgehaltes in den Zellen der Adenohypophyse bedingt ist und daß umgekehrt sich bei Kortikoidüberschuß die Kaliummenge in den Zellen der Adenohypophyse verringert und die ACTH-Sekretion sinkt. Mit dem Mechanismus der Beeinflussung des Kaliumgehaltes in den adenohypophysären Zellen (ebenso wie in den übrigen Zellen des Organismus) erklären beide Autoren das Gleichgewicht zwischen der ACTH- und Kortikoidbildung. Es gelang uns bisher nicht, eine Bestätigung dieser Angaben in der Literatur zu finden, (was wir mit Rücksicht auf die mögliche Bedeutung einer solchen Abhängigkeit für auffallend halten) und auch unsere eigenen Versuche sind vorläufig negativ verlaufen.

In einer Versuchsserie bebrüteten wir [26] Rattenhypophysen auf die gleiche Weise, wie in den vorangegangenen Versuchen (bei der Verfolgung des Ascorbinsäuregehaltes und der Phosphataseaktivität), d. h. im Krebs-Ringer-Phosphatmedium, im Medium mit einer L. temporalis-Suspension und im Medium mit einer Gehirnbasis suspension. Nach 1—2stündiger Inkubation wurden die Hypophysen in einer Achatschale mit dest. Wasser verrieben und in aliquoten Teilen des Extraktes die Kaliumkonzentration mit dem Flammenphotometer bestimmt. Der Kaliumgehalt war in allen bebrüteten Gruppen annähernd gleich und etwa um ein Drittel niedriger als in den unbebrüteten, frischen Hypophysen. Namentlich fanden wir keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den mit einer L. temporalis-Suspension und den mit einer Gehirnbasis suspension, welche die Hypothalamusregion enthält, bebrüteten Hypophysen.

Aus den Resultaten unserer Versuche ergibt sich, daß es uns nicht gelungen ist, eine hypophysotrophe Wirkung des Hypothalamusextraktes im Sinne der Konzeption von REINBERG und STOLKOWSKI [16] über die Beziehung zwischen der ACTH-Sekretionsaktivität und dem Kaliumgehalt in den adenohypophysären Zellen nachzuweisen. Es gibt freilich drei Erklärungsmöglichkeiten für diesen Mißerfolg: 1. der Hypothalamusextrakt wirkt nicht in diesem Sinne auf die Hypophyse, oder die Konzentration des wirksamen Stoffes ist bei unserer Versuchsanordnung ungenügend; 2. die Konzeption von REINBERG und STOLKOWSKI ist irrig; 3. unsere Methodik der Kaliumbestimmung in der Hypophyse (ohne Mineralisation) ist ungenügend.

LITERATUR

1. ABOLINŠ, L. (1952) A method for photoelectric comparison of relative intensities of the histochemical reaction of phosphomonoesterases, particularly in the adenohypophysis of the guinea-pig. *Acta Endocrinologica*, **9**, 161—187.
2. ABOLINŠ, L., ABOLINS, A. (1949) Different kinds of acid phosphatases in various cytological structures of the anterior pituitary of the guinea pig. *Nature*, **164**, 455—456.
3. ABOLINŠ—KROGIS, A. (1953) The influence of the gonadectomy on the intensity of the cytochemical reaction of alkaline phosphatase in the adenohypophysis of the guinea pig. *Arkiv för Zoologi*, **4**, 557—579.
4. BUCHANAN, A. R., HELLERSTEIN, S. (1952) The effect of hypothalamic extract on leucocytes of infant rats. *Anat. Record*, **112**, 408—409.
5. CURRI, S. B., FEDELI, S. (1956) Sulla presunta azione ormonica diencefalica nella regolazione delle gonadi. *Riv. Anat. Patol.*, **11**, 460—482.
6. D'INCERTI BONINI, L. (1956) La regolazione diencefalica delle gonadi. *Ann. Ostet. Ginec.*, **78**, 481—500.

7. GIROUD, A., RATSIMAMANGA, A. R. (1942) Acide Ascorbique. Masson, Paris.
8. GUILLEMIN, R. (1956) Hypothalamic-hypophysial interrelationships in the production of pituitary hormones in vitro. „Hypothalamic-Hypophysial Interrelationships”. Thomas, Springfield.
9. GUILLEMIN, R. (1957) Über die hypothalamische Kontrolle der ACTH-Sekretion betrachtet an den Ergebnissen von in vitro-Versuchen. *Endokrinologie*, **34**, 193—201.
10. HELLERSTEIN, S., HOLTkamp, D. E. (1952) Effect of hypothalamic extract on leucocytes of infant rats. *Amer. J. Physiol.*, **177**, 106.
11. HOŘEJŠÍ, J., SLÁVÍK, K. (1953) Základy chemického vyšetřování v lékařství. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha.
12. HUME, D. M., WITTENSTEIN, G. S. (1950) Proc. Ist ACTH Conference, Blakiston, Philadelphia.
13. OTTAVIANI, G., AZZALI, G. (1955) Ricerche sull'azione di estratti di frazioni lipoidee di diencefalo sulla tiroide. *Acta Neuroveget.*, **13**, 80—92.
14. POUMEAU—DELILLE, G. (1951) Épreuve de charge à l'acide ascorbique. Variations de son taux dans l'hypophyse, le foie et la surrénale chez le rat. *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 792—793.
15. POUMEAU—DELILLE, G. (1953) Technique biologique en endocrinologie expérimentale chez le rat. Masson, Paris.
16. REINBERG, A., STOLKOWSKI, J. (1953) *Ann. d'Endocrinol.*, **14**, 965.
17. ROMIEU, M., STAHL, A., SEITE, R. (1951) Les phosphatases alcalines dans l'hypophyse du chat. Étude histochemique. *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 415—416.
18. ROMIEU, M., STAHL, A., SEITE, R. (1952) Les phosphatases alcalines dans l'hypophyse du chat et leur présence au niveau de l'appareil de Golgi des cellules de l'anthypophyse. *Arch. Anat. (Strasbourg)*, **34**, 369—376.
19. SALHANICK, H. A., ZARROW, I. G., ZARROW, M. X. (1949) Ascorbic acid in the pituitary of the rat. *Endocrinology*, **45**, 314—316.
20. SAYERS, M. A., SAYERS, G., WOODBURY, L. A. (1948) The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic-acid-depletion method *Endocrinology*, **42**, 379—393.
21. SHIBUSAWA, K., SAITO, S., NISHI, K., et al. (1956) Effects of thyrotrophin releasing principle (TRP) after section of the pituitary stalk. *Endocrinologia japonica*, **3**, 151—157.
22. SHIBUSAWA, K., SAITO, S., NISHI, K. et al. (1956) The hypothalamic control of the thyrotroph-thyroidal function. *Endocrinologia Japonica*, **3**, 116—124.
23. SCHALLY, A. V., SAFFRAN, M. (1956) Effect of histamine, vasopressin and corticotropin-releasing factor (CRF) on ACTH-release in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **92**, 636—637.
24. SCHREIBER, V., KMENTOVÁ, V. (1958) The mechanism of hypothalamus-pituitary relationships. The effect of brain tissue suspensions on the amount of ascorbic acid in the pituitary gland in vitro. *Physiologia Bohemoslovenica*, **7**, 437—443.
25. SCHREIBER, V. (1956) Zur Frage des hypothalamischen Hormones mit adeno-hypophysiotropher Wirkung. *Endokrinologie*, **33**, 259—271.
26. SCHREIBER, V., KÜCHEL, O. (1958) nicht publiziert.
27. SLUSHER, M. A., ROBERTS, S. (1954) Fractionation of hypothalamic tissue for pituitary-stimulating activity. *Endocrinology*, **55**, 245—254.
28. STUTINSKY, F. (1956) Mise en évidence in vivo d'une „hypophysostimuline” à effet corticotrope dans l'hypothalamus antérieur du boeuf. *C. R. Acad. Sci.*, **243**, 520—522.

EINFLUSS EXPERIMENTELLER LAESION DER NUCLEI HABENULAE AUF DAS ZELLBILD DES HYPOPHYSEN-VORDERLAPPENS

B. MESS

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Zusammenfassung

Nach beiderseitiger Zerstörung der Habenula-Kerne ist bei Ratten, neben außergewöhnlichem Anstieg des Körpergewichts, eine starke Fettablagerung im Unterhautbindegewebe und im peritonealen Fettgewebe, sowie eine starke Erhöhung des Prozentsatzes aller chromophilen Zellen in der Hypophyse zu beobachten. Dieser Symptomkomplex entwickelt sich allmählich im Laufe von 3—5 Monaten, aber schon 20—30 Tage nach der Laesion ist die Vermehrung der basophilen Zellen signifikant. Beim ausgebildeten Krankheitsbild beträgt die Prozentzahl der basophilen Zellen 15% gegenüber 5% und die der acidophilen 51% gegenüber 36% der Normalkontrollen. Ein Zusammenhang zwischen dem Grade des Fettansatzes und der Erhöhung der chromophilen Zellen war nicht sicher nachweisbar. Auch eine sichere Beziehung zwischen dem Anstieg der basophilen Zellen und der Zahl der SCHIFF- oder GÖMÖRI- (Aldehyd-Fuchsin) positiven Zellen war nicht festzustellen. Die Bedeutung dieses experimentellen Krankheitsbildes wird diskutiert.

Eine ganz zufällige Beobachtung brachte uns auf den Gedanken, daß die Gegend der Nuclei habenulae etwas mit der nervösen Steuerung der thyreotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens zu tun habe. Im Laufe von Untersuchungen mittels experimenteller Laesion des Hypothalamus wurde bei einem Tier (K_{38}) infolge irrtümlicher Einstellung der Vertikalkoordinate beiderseits die Gegend der Nuclei habenulae zerstört. Im Laufe einer postoperativen Periode von 117 Tagen während der der Grundumsatz des Tieres konstant um etwa 20% erhöht war, vermehrte sich das Körpergewicht von 220 g auf 350 g und zeigte bei der Sektion dementsprechend einen ziemlich starken Fettansatz im Unterhautbindegewebe und in der Bauchhöhle. Auffällig war gegenüber den Tieren mit hypothalamischer Fettsucht eine eigentümliche histologische Veränderung des Hypophysenvorderlappens die in einer hochgradigen Erhöhung der Zahl der chromophilen Zellen bestand. In diesem Vortrage wünsche ich mich nicht mit jenen Versuchsserien zu beschäftigen, mit welchen wir tatsächlich beweisen konnten, daß den Nuclei habenulae eine wichtige Rolle bei der Steuerung der thyreotropen Tätigkeit des Vorderlappens zukommt [2, 3, 4]. Ich möchte vielmehr lediglich die in unseren diesbezüglichen Untersuchungen bisher vernachlässigten ursprünglich beobachteten zwei Symptome der Zerstörung der Nuclei habenulae, nämlich Fettsucht und die eigentümliche histologische Veränderung des Vorderlappens näher behandeln.

Abb. 1 zeigt zunächst die normale Situation der Nuclei habenulae und Abb. 2 eine beiderseitige Laesion des Kerngebietes, wie sie die von uns beobachteten Symptome hervorzubringen vermag.

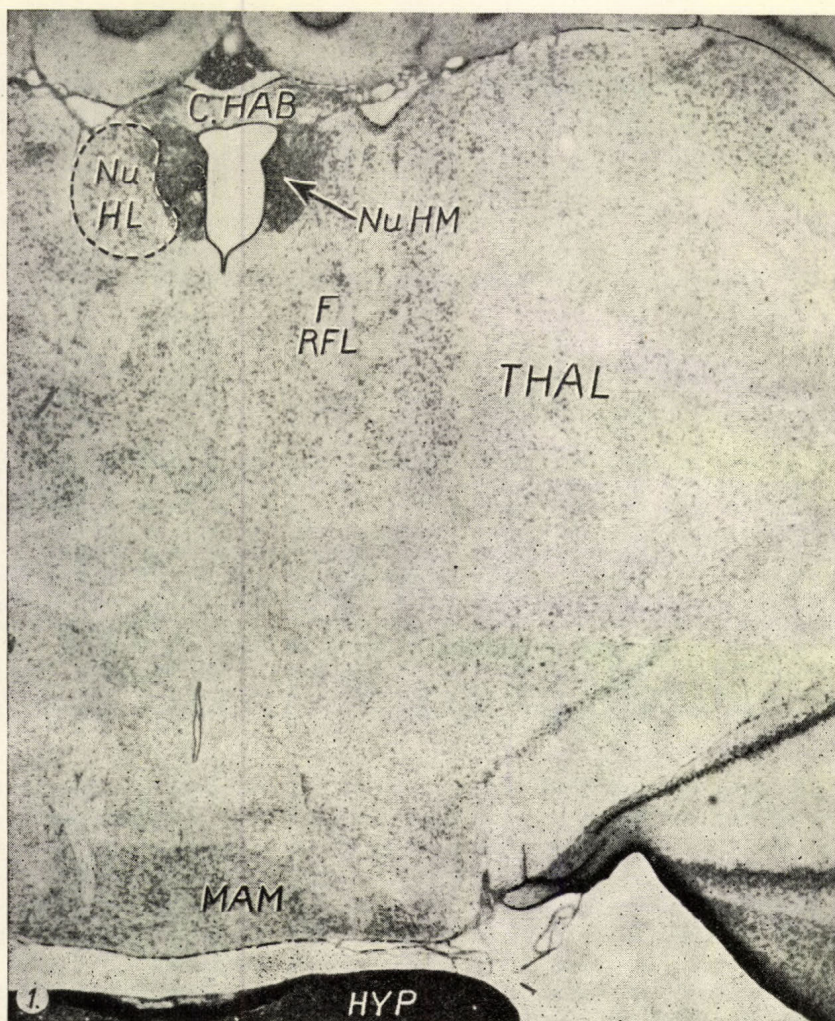


Abb. 1. Frontalschnitt des Dienzephalons durch die Gegend der Nuclei habenulae. C. HAB. = Commissura habenularum, Nu HL = Nucl. habenulae lateralis, Nu HM = Nucl. habenulae medialis, FRFL = Fasciculus retroflexus, THAL = Thalamus, MAM = Corpus mamillare, HYP = Hypophysenvorderlappen

In mehreren Versuchsserien versuchten wir mittels der in dieser Gegend angelegten Laesionsherden die bei dem erwähnten Tiere beobachteten Symptome zu reproduzieren. Dies gelang uns zunächst nicht in der ausgesprochenen Form wie beim ersten Fall. Trotzdem konnten wir schon auf Grund einfacher histologischer Beobachtung bei den meisten Tieren mit Zerstörung der Nuclei habenulae und auch schon nach relativ kurzer postoperativer Zeitdauer (25 Tage) eine Verschiebung des histologischen Bildes im Vorderlappen in der Richtung einer Erhöhung der chromophilen Zellen beobachten. Tabelle 1 zeigt



Abb. 2. Frontalschnitt des Dienzephalons durch die Gegend der Nuclei habenulae.
Beiderseitige Zerstörung der Kerne

die Ergebnisse der Zellenzählung nach RASMUSSEN [5] im Vorderlappen bei Albinoratten männlichen Geschlechts mit einer postoperativen Zeitdauer von 5—120 Tagen.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Zahl der acidophilen Zellen bei der Gruppe mit Laesion im Durchschnitt gegenüber dem Wert der Kontrollgruppe etwas erhöht ist, obwohl sie die ganz ungewöhnlichen Prozentzahl von 67,36% des ersten Falles bei weitem nicht erreicht. Die Zahl der basophilen Zellen ist gegenüber unseren Kontrollen auf das Doppelte und die der vacuolisierten basophilen Zellen auf das vierfache erhöht. Die histologische Veränderung ist also im Prinzip jener des ersten Falles ähnlich, der unsere Aufmerksamkeit auf sich lenkte.

Eine Fettsucht konnte bei dieser Versuchsserie unzweideutig nicht nachgewiesen werden, da die bei dieser Versuchsgruppe verwendeten Tiere jugend-

Tabelle 1

| Tier No. | Postop. Zeitdauer | Zahl in % der Zellen | | | | Lokalisation der Laesionsherde |
|-----------------|-------------------|----------------------|-----------|-----------------|-------------|---|
| | | Acidophile | Basophile | Vacuol. Basoph. | Chromophobe | |
| 1 | 5 | 37,76 | 4,71 | 0,77 | 56,75 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 2 | 7 | 38,93 | 7,65 | 0,30 | 53,39 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 3 | 25 | 30,80 | 15,90 | 0,30 | 53,00 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 4 | 28 | 30,24 | 15,59 | 2,05 | 52,12 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 5 | 33 | 38,12 | 5,94 | — | 55,94 | Nucl. habenulae vorwiegend auf der einen Seite zerstört |
| 6 | 53 | 50,72 | 9,22 | 0,58 | 39,40 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 7 | 85 | 42,90 | 5,60 | — | 51,50 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 8 | 93 | 46,76 | 10,09 | 1,34 | 41,83 | Nucl. habenulae vorwiegend auf der einen Seite zerstört |
| 9 | 93 | 37,52 | 9,55 | 0,81 | 52,09 | Nucl. habenulae vorwiegend auf der einen Seite zerstört |
| 10 | 93 | 41,29 | 11,71 | 1,44 | 45,55 | Nucl. habenulae vorwiegend auf der einen Seite zerstört |
| 11 | 100 | 42,91 | 6,52 | 1,09 | 49,47 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 12 | 100 | 39,16 | 8,88 | 0,74 | 51,22 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 13 | 120 | 41,18 | 10,91 | 1,29 | 46,61 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| Durchschnitt | | 39,86 | 9,40 | 0,82 | 49,91 | |
| K ₃₈ | 117 | 67,36 | 11,34 | 4,16 | 17,14 | Nucl. habenulae beiderseits zerstört |
| 1 | | 37,76 | 5,57 | 0,10 | 56,59 | Kontrollen |
| 2 | | 37,71 | 6,45 | 0,48 | 55,35 | |
| 3 | | 37,13 | 4,09 | 0,10 | 58,67 | |
| 4 | | 32,12 | 4,00 | — | 63,87 | |
| 5 | | 31,78 | 3,70 | — | 64,50 | |
| 6 | | 29,59 | 4,19 | — | 66,22 | |
| 7 | | 38,95 | 5,29 | — | 55,76 | |
| 8 | | 40,93 | 4,87 | — | 54,19 | |
| 9 | | 39,12 | 3,75 | 0,89 | 53,26 | |
| Durchschnitt | | 36,12 | 4,65 | 0,17 | 58,71 | |

ichen Alters waren und die allerdings allgemein recht hohe Zunahme des Körpergewichtes auch auf die Kosten des normalen Wachstums gesetzt werden mußte. Auch war die postoperative Zeitdauer bei dieser Versuchsserie im Durchschnitt wesentlich geringer als im ersten Falle. Aus diesem Grunde stellten wir eine zweite Versuchsserie ein, bei der — um diese Mängel der ersten Versuchsserie zu beseitigen — männliche Tiere zwischen 220—310 g Körper-

Tabelle 2

| Versuchsgruppe | Körpergewicht bei Versuchsanfang | Körpergewicht bei Versuchsende | Durchschnittliches Körpergewicht bei Versuchsanfang | Durchschnittliches Körpergewicht bei Versuchsende | Durchschnittliche Gewichts Zunahme | Maximale individuelle Gewichts Zunahme |
|--|----------------------------------|--------------------------------|---|---|------------------------------------|--|
| Kontrollen | 305 | 365 | 291 | 360 | 69 | 85 |
| | 300 | 355 | | | | |
| | 310 | 385 | | | | |
| | 290 | 375 | | | | |
| | 250 | 320 | | | | |
| Laesion der Nucl. habenulae; nicht fettsüchtige Tiere | 280 | 315 | 259 | 323 | 64 | 90 |
| | 260 | 300 | | | | |
| | 254 | 312 | | | | |
| | 278 | 325 | | | | |
| | 275 | 365 | | | | |
| | 285 | 325 | | | | |
| | 268 | 355 | | | | |
| | 230 | 316 | | | | |
| | 240 | 301 | | | | |
| | 270 | 320 | | | | |
| | 270 | 310 | | | | |
| | 270 | 360 | | | | |
| | 220 | 305 | | | | |
| | 230 | 316 | | | | |
| Laesion der Nucl. habenulae; fettsüchtige Tiere | 310 | 401 | 296 | 412 | 116 | 190 |
| | 320 | 430 | | | | |
| | 300 | 405 | | | | |
| | 300 | 396 | | | | |
| | 250 | 440 | | | | |
| K ₃₈ | 220 | 350 | 220 | 350 | | 130 |

gewicht verwendet wurden und die Versuchsdauer auf 160 Tage bemessen wurde. Tabelle 2 zeigt die Körpergewichtsverhältnisse dieser Versuchsserie.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Zunahme des Körpergewichts bei den Kontrollen 69 g (maximal 85 g) betrug. Bei einem Teil der Versuchstiere blieb die Gewichtszunahme innerhalb der gleichen Grenzen, so daß wir diese als gesonderte Gruppe nicht fettsüchtiger Tiere mit Laesion der Nuclei habenulae abtrennten. 5 von insgesamt 19 laedierten Tieren zeigten dagegen eine ausgesprochene Fettsucht mit im Durchschnitt 116 g (maximal 190 g) Körpergewichtszunahme, was unserer ursprünglichen Beobachtung am Tiere K₃₈ durchaus entspricht.

Eine histologische Untersuchung der Hypophyse dieser Versuchsgruppe ergab im allgemeinen eine ähnliche Verschiebung in der Richtung der prozentuellen Zunahme der chromophilen Zellen, darunter 6 Fälle die ein zu jenem des Tieres K₃₈ ganz ähnliches histologisches Bild zeigten. Unter diesen 6 ausgesprochen chromophilen Hypophysen gehörten 2 zu der fettsüchtigen Gruppe. Infolge der geringen Zahl der Fälle ist es nicht festzustellen, ob eine Korrelation der beiden Symptome besteht oder nicht, wir wären eher geneigt anzunehmen, daß kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Fettsucht und der Zunahme chromophiler Zellen besteht.

Abb. 3 gibt einen Überblick über das histologische Bild des Vorderlappens (MANNsche Färbung) der Kontrollen (a), der mäßigen Zunahme chromophiler Zellen, wie sie bei den meisten Tieren mit Laesion der Nuclei habenulae vorkommt (b) und des voll ausgebildeten Effektes bei Tier K₃₈ (c) so wie einem weiteren Tier der zweiten Versuchsserie (d).

Tab. 3 zeigt, daß die chromophilen Hypophysen einiger Tiere der zweiten Versuchsserie dem bei Tier K₃₈ beobachteten Effekt nahekommen, so daß bei genügend langer Versuchszeit der histologische Effekt der Zerstörung der Nuclei habenulae reproduziert werden kann. Bei Normaltieren unseres Stammes konnten wir bei vielen hundert in unserem Institut im Rahmen anderer Versuchsserien genauestens auf das Zellbild ausgewerteten Tiere nie eine auch nur annähernd ähnliche histologische Veränderung der Hypophyse beobachten.

Es gelang uns bisher nicht, eine zufriedenstellende Erklärung dieser Erscheinungen zu geben. Unsere anderweitig veröffentlichten Versuche [4] zeigten, daß eine beiderseitige Zerstörung der Nuclei habenulae wahrscheinlich vorwiegend eine Störung der Abgabe des TSH aus dem Vorderlappen zur Folge hat. Diese Störung könnte neben der gleichzeitig bestehenden zentralen Hyperphagie dieser Tiere [1] auch für die Anlage zur Fettsucht verantwortlich gemacht werden. — Histologisch versuchten wir die Zunahme der basophilen Zellen mit einer Zunahme der mit dem TSH in Zusammenhang gebrachten GÖMÖRI-positiven (Aldehydfuchsin) β -basophilen-Zellen in Beziehung bringen. Dies traf wohl für einzelne Fälle zu (z. B. K₃₈), bei der zweiten Serie konnten wir uns jedoch nicht vor einer Korrelation der Zahl der GÖMÖRI-positiven Zellen oder der Menge der GÖMÖRI-positiven Substanz und der Zunahme der basophilen Zellen überzeugen. — In Anbetracht der zahlreichen basophilen Zellen mit charakteristischem hypertrophischem Golgi-Apparat, der den bei Morbus Cushing allgemein beobachteten CROOKSSchen Ringen durchaus entspricht (vgl. besonders Abb. 3 c), sowie der oft beobachteten Fettsucht war auch die Möglichkeit einer »Cushing«-ähnlichen Erkrankung nicht unmittelbar auszuschließen. Trotz gründlichster

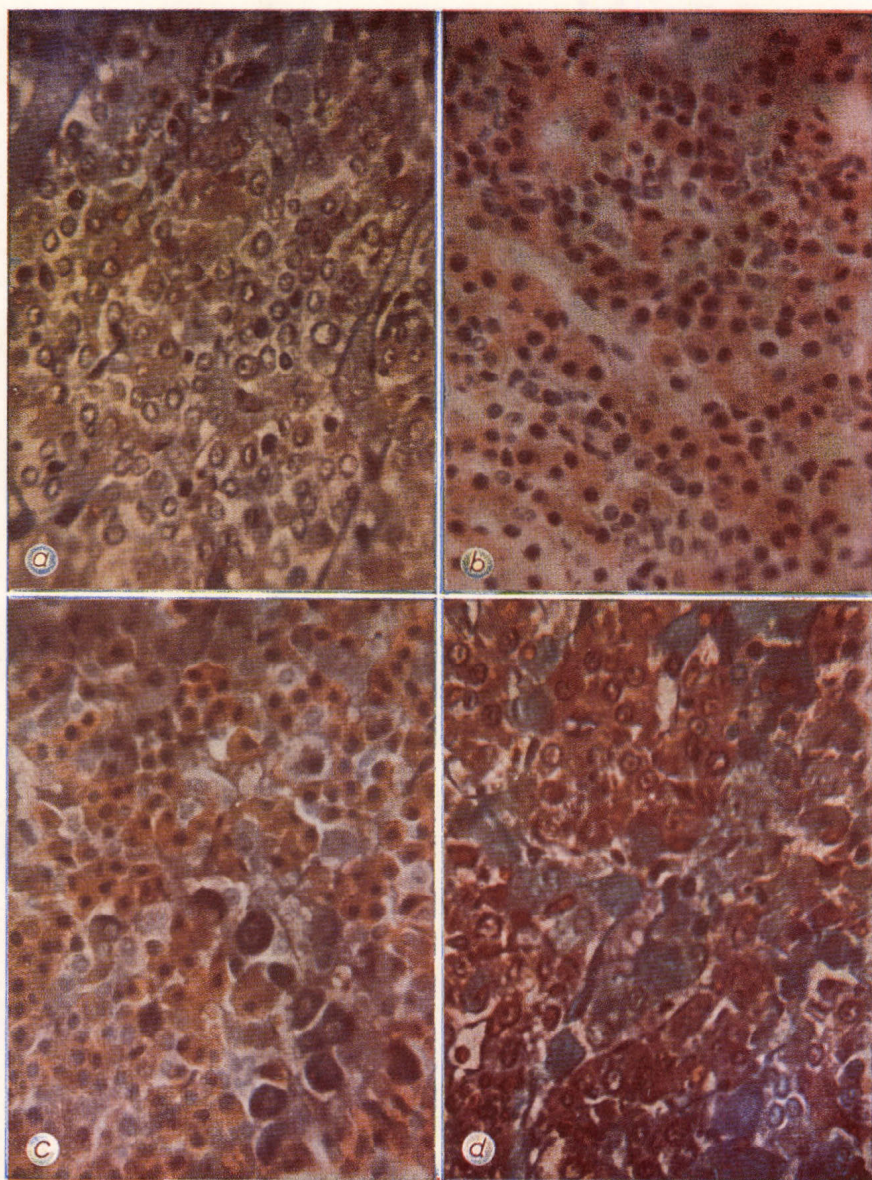


Abb. 3. Hypophysenvorderlappen mit Färbung nach Mann. *a* — Normale männliche Albinoratte, *b* — Leichte Erhöhung der Zahl der chromophilen Zellen nach Zerstörung der Habenularkerne. *c* — Tier K₃₈ mit hochgradiger Erhöhung der acidophilen Zellen und Crooksschen hyalinen Ringen in den basophilen Zellen. *d* — Tier 527 der Tab. 3 mit hochgradiger Erhöhung der Zahl acidophiler und basophiler Zellen, in einigen der letzteren ebenfalls Crooksschen Ringbildungen

histologischer Nachprüfung, auch mit quantitativ histologische Methoden (Kernvariationsstatistik), konnten wir jedoch nach Laesion der Nuclei habenulae nicht die geringste histologische Veränderung der Nebennierenrinde beobachten.

Tabelle 3

| Tier No. | Postoperative Zeitdauer | Zahl in % der Zellen | | | | Lokalisation der Laesionsherde |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|-----------|-------------------|-------------|---|
| | | Acidophile | Basophile | Vacuol. Basophile | Chromophobe | |
| 525 | 160 | 49,36 | 17,55 | 1,10 | 31,99 | Nucl. habenulae beiderseits größtenteils zerstört |
| 526 | 160 | 53,06 | 12,08 | 1,25 | 32,61 | Nucl. habenulae beiderseits größtenteils zerstört |
| 527 | 160 | 47,98 | 14,24 | 2,07 | 35,71 | Nucl. habenulae beiderseits völlig zerstört |
| 528 | 160 | 52,02 | 12,84 | 0,73 | 34,41 | Nucl. habenulae beiderseits größtenteils zerstört |
| 532 | 160 | 52,77 | 14,18 | 0,36 | 32,69 | Nucl. habenulae beiderseits völlig zerstört |
| 535 | 160 | 50,60 | 12,15 | 0,81 | 36,41 | Nucl. habenulae beiderseits größtenteils zerstört |
| Durchschnitt | | 50,97 | 13,84 | 1,05 | 34,14 | |
| Durchschnitt der Kontrollen | | 36,12 | 4,65 | 0,17 | 58,71 | |

Die nach Zerstörung der Nuclei habenulae regelmäßige Erhöhung der Prozentzahl basophiler Zellen im Vorderlappen, noch viel mehr der wohl nicht allgemein beobachtete, aber doch reproduzierbare Effekt einer ungewöhnlichen Erhöhung der Prozentzahl der acidophilen Zellen ist also nicht einfach zu erklären. Es wäre wohl verlockend die Zunahme der Zahl basophiler Zellen mit einer erhöhten Speicherung des TSH infolge gestörter Abgabe in Zusammenhang zu bringen. Dem widerspricht aber unsere Feststellung, daß der Gehalt des Vorderlappens an TSH bei Tieren mit zerstörten Nuclei habenulae kaum bemerkbar erhöht ist. Diese Befunde sprechen eher gegen die Annahme, die verschiedenen färbbaren Zellsorten des Hypophysenvorderlappens ständen in irgendeiner unmittelbaren und einfachen Beziehung zur Sekretion bestimmter Hormone.

LITERATUR

1. ANDIK, I., BANK, J., DONHOFFER, Sz. (1957) Über die Wirkung von Hypothalamus-laesionen auf die Nahrungsaufnahme und Nahrungswahl der Ratte. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, **231**, 55—62.
2. MESS, B. (1958) Verhinderung des Thiouracileffektes und der Jodmangelstruma durch experimentelle Zerstörung der Nuclei habenulae. *Endokrinologie*, **35**, 196—205.
3. MESS, B. (1958) Veränderungen des Gehaltes der Hypophyse an thyreotropem Hormon nach Thyreoidektomie und gleichzeitiger Laesion der Nuclei habenulae. *Endokrinologie*, **35**, 296—301.
4. MESS, B. (1959) Die Rolle der Nuclei habenulae bei der auf erhöhten Thyroxin-Blutspiegel eintretenden zentral nervösen Hemmung der thyreotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens. *Endokrinologie*, **37**, 104—110.
5. RASMUSSEN, A. T., HERRICK, R. (1922) A method for the volumetric study of the human hypophysis cerebri with illustrative results. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **19**, 416—423.

ANTIDIURETISCHES HORMON UND ADENOHYPOPHYSENFUNKTION

M. A. DÁVID, I. W. HORVÁTH und K. KOVÁCS

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, SZEGED

Zusammenfassung

Wie die Untersuchungen ergaben, verringert sich das auf 100 g Körpergewicht berechnete Gewicht der endokrinen Organe (Schilddrüse, Ovarium, Nebennierenrinde) von Ratten mit autotransplantierte Hypophyse signifikant, und histologisch sind in ihnen auf Hypofunktion deutende Veränderungen nachzuweisen. Die autotransplantierte Hypophyse dedifferenziert sich histologisch, es ist hochgradige chromophile Degranulation zu beobachten, die chromophoben Zellen beherrschen das Bild.

Von Pitressin (Parke—Davis, öliges Pitressin-Tannat) wird das zytomorphologische Bild der transplantierten Adenohypophyse, das Gewicht der endokrinen Organe und ihre histologische Struktur nicht normalisiert.

Der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren hypophysektomierter Ratten wird von den aus transplantierten Hypophysen hergestellten Extrakten nicht herabgesetzt. Unwirksam sind in dieser Hinsicht auch die Transplantate der mit Pitressin behandelten Ratten. Die intravenöse Einspritzung von Piton (Organon) führt bei den über transplantierte Hypophyse verfügenden Ratten zu beträchtlicher Senkung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren. Derselbe Effekt kann auch bei nur hypophysektomierten Ratten hervorgerufen werden.

Die Ergebnisse stützen nicht die Hypothese, daß das antidiuretische Hormon der spezifische Mediator der adrenocorticotrophen Funktion sei.

Einführung

Den Mechanismus der hypothalamisch-hypophysären Erregungsübertragung erklären heute die meisten Autoren mit neurohumoraler Transmission [4, 5, 6]. Das Wesen der Theorie besteht darin, daß der die Sekretion der Trophormone auslösende Reiz nicht unmittelbar an den Drüsenzellen der Pars distalis, sondern am Hypothalamus zur Geltung kommt. Durch den Reiz wird im Dienzephalon eine biologisch aktive Mediatorsubstanz freigesetzt, die über die Portalgefäße zur Adenohypophyse gelangt und die Tätigkeit der Drüsenzellen beeinflußt.

Diese Hypothese erscheint sehr ansprechend und steht im Einklang mit einem großen Teil der experimentellen Beobachtungen. Endgültig bewiesen wäre sie jedoch nur durch Isolierung der biologisch aktiven Chemotransmittersubstanz. In den letzten Jahren hat man zahlreiche, diesbezügliche Versuche unternommen, die jedoch keine beruhigenden Ergebnisse zeigten [5, 6].

In letzter Zeit haben verschiedene Autoren an die Möglichkeit gedacht, daß dem antidiuretischen Hormon in der hypothalamisch-hypophysären Erregungsübertragung eine wesentliche Rolle zufalle [10, 11]. Man nahm an, das

im Dienzephalon entstandene Adiuretin gelange über die Portalgefäße zu den Drüsenzellen der Adenohypophyse und übe eine regulierende Wirkung auf die Produktion bzw. Freisetzung der Trophormone aus.

Wir befaßten uns in den Jahren 1953/1954 mit dieser Frage und gelangten zu der Schlußfolgerung, daß die Mediatorrolle des ADH in unseren morphologischen Beobachtungen keine Stütze fand [7, 8, 9]. Da diese Frage heute im Vordergrund der Hypothalamus-Hypophysenforschung steht, hielten wir es für zweckmäßig, neue Versuche mit anderen Methoden durchzuführen, um dadurch direkte Beweise für oder gegen die Hypothese zu gewinnen. Vorliegende Mitteilung behandelt diese Versuche.

Methode und Ergebnisse

Im ersten Versuch untersuchten wir die ACTH-Mobilisierung der ihrer unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen beraubten Adenohypophyse. Als Methode wählten wir die Adenohypophysentransplantation. Die ACTH-Freisetzung versuchten wir durch Einführung verschiedener biologisch aktiver Substanzen herbeizuführen; wir bestimmten sie aus der quantitativen Veränderung der eosinophilen Zellen in dem aus dem Schwanz entnommenen Blut nach der Methode von DUNGER [1]. Die Anzahl der eosinophilen Zellen stellten wir um 0 und 4 Uhr fest. Bei den Versuchen verwendeten wir intakte, hypophysektomierte Ratten und solche, bei denen die Adenohypophyse in die vordere Augenkammer transplantiert worden war. Die operierten Ratten wurden 30 Tage nach dem Eingriff zum Versuch benutzt. Die ACTH-Freisetzung wollten wir mit folgenden Streßsubstanzen hervorrufen: *Adrenalin* (50 gamma/Ratte, i. p.); *Azetylcholin* (1 mg/Ratte, i. p.); *Histamin dihydrochlorid* (0,5 mg/Ratte bzw. 2 mg/Ratte, i. p.); *Piton-Organon* (1000 mE/Ratte, i. p.); *Nikotintartarat* (0,5 mg/100 g Körpergewicht, i. p.); ferner *5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat** (250 gamma/100 g Körpergewicht, i. p.). Zur Kontrolle benutzten wir physiologische NaCl-Lösung (0,5 ml/Ratte, i. p.).

Die Veränderung der eosinophilen Zellzahl auf Wirkung der einzelnen Substanzen veranschaulicht Abb. 1, aus der hervorgeht, daß die verschiedenen Substanzen bei intakten Ratten eine beträchtliche Senkung dieses Wertes bewirkten. Physiologische Kochsalzlösung verursachte nur schwache, nicht signifikante Senkung. Bei den operierten Tieren waren die Resultate sehr verschieden. Es ist ziemlich schwer, Schlüsse zu ziehen, einerseits weil sehr große Streuungen bestehen, andererseits weil die Senkung der eosinophilen Zellzahl in einzelnen Fällen auch bei den hypophysektomierten Tieren zu beobachten war. Bei den Tieren mit transplantiertem Hypophyse war festzustellen, daß es in einzelnen Fällen zur Senkung der Eosinophilenzahl kam. Betrachten wir nur den Durchschnitt, so scheint es, daß die Verminderung der eosinophilen Zellzahl bei den Tieren mit transplantiertem Hypophyse ausgeprägter in Erscheinung tritt als bei den hypophysektomierten, wenn auch diese Veränderung nicht signifikant ist. Jedenfalls wollen wir aus diesem Versuch keine entschieden Schlüsse ziehen. Die Untersuchung der eosinophilen Zellen ist nach unseren Untersuchungen zur Klärung der Frage nicht geeignet.

* Für die Zusage des 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfats sind wir dem Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, USA, sehr dankbar.

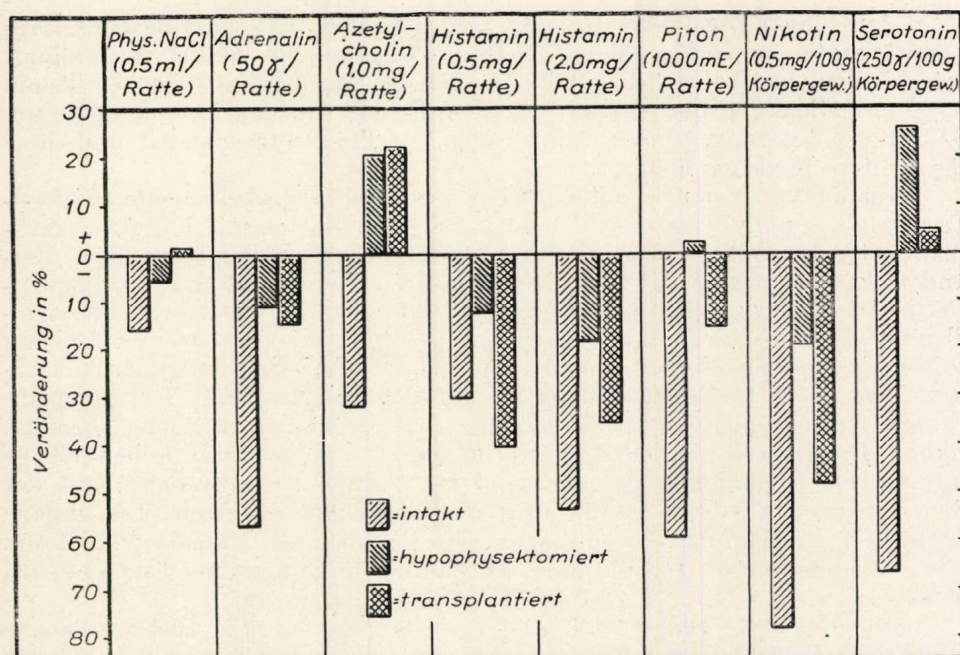


Abb. 1. Die Veränderung der eosinophilen Zellzahl auf verschiedene Einwirkungen bei Ratten

Im zweiten Versuch untersuchten wir die Wirkung von Piton (Organon) auf den Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere von hypophysektomierten Ratten und solchen mit transplantierte Adenohypophyse (1 Tag und 1 Monat nach der Operation). Die Untersuchung der Vitamin C-Veränderung in der Nebenniere stellt einen sehr empfindlichen Indikator der ACTH-Freisetzung dar [15]. Wir gingen nach folgender Methode vor: Um 0 Uhr entfernten wir die linke Nebenniere, reinigten sie sorgfältig, stellten auf der Torsionswaage ihr Gewicht fest und bestimmten ihren Ascorbinsäuregehalt nach der Methode von ROE—KUETHER [13] mit 2—4-Dinitrophenylhydrazin. Unmittelbar nach der Resektion der linken Nebenniere gaben wir den Ratten i. v. 1000 mE Piton. Eine Stunde nach dem Eingriff wurde die rechte Nebenniere herausgenommen und die Bestimmung ebenso durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Der Vitamin C-Gehalt der Nebenniere von hypophysektomierten und über transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren zeigt ohne Behandlung, lediglich auf Wirkung der unilateralen Adrenalektomie und des Operationsstresses, keine wesentliche Veränderung, während der Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere intakter Tiere nach diesen Eingriffen signifikante Senkung aufweist. Stressorsubstanzen (Nikotin, Adrenalin) verursachten weder bei den akut noch bei den chronisch hypophysektomierten Tieren eine Herabsetzung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere. Piton bewirkte bei Ratten mit transplantierte Adenohypophyse sowohl 1 Tag wie 1 Monat nach der Operation Vitamin C-Senkung. Doch kam es auf Wirkung der Pitonbehandlung unter diesen Bedingungen auch bei den nur hypophysektomierten Tieren zur Vitamin C-Verminderung.

Aus diesen Ergebnissen scheint hervorzugehen, daß einzelne Hinterlappenpräparate, im vorliegenden Fall Piton-Organon, mit ACTH verunreinigt sein können. Die Tatsache, daß Piton auch bei hypophysektomierten Tieren Vitamin C-Senkung herbeiführt, läßt den Schluß zu, daß es sich nicht um ACTH-Mobilisierung, sondern um exogene ACTH-Zufuhr handelt und diese die positive Reaktion bedingt.

Im dritten Versuch untersuchten wir die Frage, ob Pitressin (Parke—Davis) in den peripheren endokrinen Organen der Ratten mit 30tägiger transplan- tierter Hypophyse bzw. in ihrer transplantierten Adenohypophyse Ver- änderungen verursacht. Hierbei verwendeten wir Tiere mit 30tägiger transplan- tierter Adenohypophyse. Die Ratten erhielten täglich s. c. 0,5 E öliges Pitressin- Tannat (Parke—Davis). Als Kontrollen dienten unbehandelte Ratten und solche mit transplan- tierter Adenohypophyse. Die Tiere wurden am 8. Behand- lungstage durch Oblongatadestruktion getötet. Das Auge mit der transplan- tierten Adenohypophyse wurde in Susa, die Organe in 4%igem Formalin fixiert. Die Organe wurden sorgfältig gereinigt, auf der analytischen Waage mit 0,1 mg Genauigkeit gewogen und mathematisch ausgewertet. Mit der STUDENTSchen »t«-Probe wurde auch die Signifikanz ermittelt. Die Organe betteten wir in Paraffin ein und färbten die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin. Die transplantierten Hypophysen wurden nach GOLDBERG—CHAIKOFF [3] gefärbt.

Die Resultate sind auf Tabelle 2 wiedergegeben. Wie aus der Tabelle ersichtlich, trat bei den über transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten nach der Pitressinbehandlung weder im Gewicht der Schilddrüse noch der Nebenniere oder der Gonaden eine Veränderung ein. Die Organe blieben, ebenso wie die der unbehandelten Tiere mit transplan- tierter Adenohypophyse atrophisch. Histologisch sahen wir auf Hypofunktion deutende Veränderungen. Östrus kam nicht zur Entwicklung. Die zytomorphologische Analyse der trans- plantierten Hypophyse ergab, daß auch in der Adenohypophyse keine Verän- derung zustande kam. Das Bild war einheitlich chromophob.

Aus den Ergebnissen darf gefolgert werden, daß auf Wirkung des anti- diuretischen Hormons unter den gegebenen experimentellen Bedingungen keine Hormonsekretion solchen Ausmaßes eintrat, daß ihre Wirkung mit unseren an der Peripherie angewandten Methoden hätte festgestellt werden können.

Im weiteren wiederholten wir denselben Versuch, verabreichten aber das Hinterlappenpräparat in höherer Dosierung (4 Tage 0,5 E, sodann 4 Tage 1 E/Ratte Pitressin s. c.). In diesem Versuch verwendeten wir neben den ent- sprechenden unbehandelten Gruppen auch pitressinbehandelte nicht operierte sowie hypophysektomierte Tiere.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 enthalten. Wie diese zeigt, ist auch in diesem Fall keine Veränderung im Gewicht und in der Gewebsstruktur der endokrinen Organe eingetreten.

Endlich versuchten wir die Frage zu klären, ob der ACTH-Gehalt der Hypophyse durch die Unterbrechung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen beeinflußt wird. Zugleich untersuchten wir, ob Pitressin in der ACTH-Aktivität der transplantierten Hypophysen eine Veränderung zustande bringt. Zu diesem Zweck verabreichten wir Rattenweibchen, bei denen die Adenohypophyse 30 Tage vorher transplantiert worden war, 4 Tage hindurch s. c. 0,5 E und 4 Tage lang 1 E Pitressin. Am 8. Tage wurden die Tiere auf übliche Weise getötet. Aus den Hypophysen und Transplantaten stellten wir

Extrakte her. Die ACTH-Aktivität werteten wir durch Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes in der Nebenniere der seit 4 Tagen hypophysektomierten Ratten aus. Die Extrakte wurden i. v. verabfolgt. Zu Kontrollzwecken wandten wir den Adenohypophysenextrakt intakter Ratten in der Menge von 0,1 bzw. 0,5 mg an. Eine exakte Gewichtsbestimmung der Transplantate war nicht möglich, da diese mit den die vordere Augenkammer umgebenden Augenregionen unablösbar verwachsen waren. Das Gewicht der Transplantate erwies sich als 2—3 mg, was aber mit der Wirklichkeit nicht übereinstimmt. Jedenfalls können wir soviel sicher behaupten, daß das Gewicht der Transplantate höher war als die Menge, die wir zur Bereitung des Kontrollextraktes anwandten.

Nach den Resultaten, die in Tabelle 4 wiedergegeben sind, führt normaler Hypophysenextrakt in der Menge von 0,1 bzw. 0,5 mg bei den seit 4 Tagen hypophysektomierten Ratten signifikante Vitamin C-Verminderung in der Nebenniere herbei. Der aus dem Transplantat hergestellte Extrakt, dessen Gewicht sicher mehr ausmachte als 0,1 mg, verursachte keine Vitamin C-Senkung. Die Vitamin C-Senkung hervorrufoende ACTH-Aktivität vermochten wir im Transplantat auch dann nicht nachzuweisen, wenn die Donortiere vorher mit Pitressin behandelt wurden.

Besprechung

Die Versuche ergaben, daß das auf 100 g Körpergewicht berechnete Gewicht der endokrinen Organe (Schilddrüse, Ovarium, Nebennierenrinde) von Ratten mit autotransplantierte Hypophyse signifikant abnahm und in ihnen histologisch auf Hypofunktion hinweisende Veränderungen in Erscheinung traten. Die autotransplantierte Hypophyse dedifferenziert sich histologisch, hochgradige chromophile Degranulation tritt auf, und es entwickelt sich das Gewebsbild der chromophoben Hypophyse.

Von Pitressin werden das zytomorphologische Bild der transplantierten Hypophyse, das Gewicht und die histologische Struktur der endokrinen Organe nicht normalisiert. Bei den Tieren, deren Hypophyse ihrer unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen beraubt ist, läßt sich demnach mit Pitressin keine verstärkte ACTH-Sekretion hervorrufen, die das Gewicht und die histologische Struktur der Nebennieren wiederherstellen würde. Natürlich besteht die Möglichkeit, daß für dieses negative Ergebnis die Kleinheit des Transplantates verantwortlich ist; aus den winzigen Transplantaten wird vielleicht nur eine sehr geringe ACTH-Menge freigesetzt, deren Wirkung sich nicht bestimmen läßt. Gegen diese Annahme sprechen die Angaben von GANONG und HUME [2], die nachgewiesen haben, daß auch der zehnte Teil der Hypophyse imstande ist, die normale Nebennierenfunktion aufrechtzuerhalten. Gegen die Hypothese zeugen auch unsere Beobachtungen an den über ein Hypophysenresiduum verfügenden Tieren, laut welchen ein ganz kleines Stückchen Hypophysengewebe das normale endokrine Gleichgewicht zu bewahren vermag.

Auf Grund obiger Ergebnisse glauben wir, berechtigterweise gegen die spezifische hypothalamische Mediatorfunktion des antidiuretischen Hormons in der adrenocorticotrophen Tätigkeit Stellung nehmen zu dürfen. Auch der Versuch, bei dem wir in den transplantierten Hypophysen nach Einführung von Pitressin das Erscheinen der ACTH-Aktivität nicht nachzuweisen vermochten, stützt diese Auffassung. Aus diesem Versuch darf geschlossen werden, daß die

Tabelle 1

Veränderung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren nach verschiedenen Einwirkungen

| Gruppe | Behandlung | Anzahl der Tiere | Körpergewicht g | Ascorbinsäuregehalt (mg/100 g Nebennierengewicht) | | Durchschnitt der Differenzen | Wahrscheinlichkeit | Durchschnittliche prozentuale Veränderung |
|----------------------------|--|------------------|------------------|---|-------------------|------------------------------|--------------------|---|
| | | | | linke Nebenniere | rechte Nebenniere | | | |
| Kontrollen (intakt) | — | 9 | 179,4 ± 18,3* | 389,7 ± 29,5* | 276,1 ± 22,6 | —113,6 ± 20,3 | p < 0,001 | 71,6 |
| Hypophysekt. (chronisch) | — | 7 | 135,7 ± 6,6 | 302,1 ± 37,2 | 285,7 ± 29,2 | —16,4 ± 20,9 | p > 0,05 | 97,1 |
| Transplantiert (chronisch) | — | 7 | 152,1 ± 6,9 | 305,9 ± 32,2 | 319,0 ± 44,6 | +16,0 ± 25,7 | p > 0,05 | 102,9 |
| Hypophysekt. (1 Tag) | Piton (i. v. 1000 mE/ Ratte) | 7 | 227,9 ± 5,8 | 486,6 ± 19,4 | 364,6 ± 15,8 | —121,7 ± 17,1 | p < 0,001 | 75,3 |
| Transplantiert (1 Tag) | Piton (i. v. 1000 mE/ Ratte) | 6 | 215,8 ± 13,5 | 472,8 ± 16,7 | 399,3 ± 13,1 | —73,5 ± 24,7 | 0,05 > p > 0,02 | 85,2 |
| Hypophysekt. (chronisch) | Piton (i. v. 1000 mE/ Ratte) | 13 | 153,1 ± 5,3 | 402,6 ± 30,9 | 310,3 ± 22,4 | —92,3 ± 20,1 | p < 0,001 | 78,6 |
| Transplantiert (chronisch) | Piton (i. v. 1000 mE/ Ratte) | 13 | 153,1 ± 6,2 | 382,8 ± 22,0 | 299,2 ± 18,9 | —84,5 ± 15,5 | p < 0,001 | 78,2 |
| Hypophysekt. (chronisch) | Nikotin (i. v. 0,5 mg/100 g Körpergewicht) | 7 | 145,0 ± 3,9 | 275,7 ± 19,3 | 294,1 ± 35,9 | +18,4 ± 22,9 | p > 0,05 | 105,6 |
| Hypophysekt. (4 Tage) | Adrenalin (i. p. 50 γ/Ratte) | 7 | 185,7 ± 5,1 | 469,7 ± 24,0 | 460,9 ± 15,7 | — 8,4 ± 16,0 | p > 0,05 | 99,4 |

* Mittelfehler

Tabelle 2

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Adenohypophysentransplantation und Pitressinverabfolgung

| Gruppe | | Tiere | | Anfangs- gewicht g | Endgewicht g | Schilddrüse mg | Nebenniere mg | Ovarium mg | Uterus mg | Thymus mg | Milz mg |
|--|------------------------------------|--------|-----------------|--------------------------|-----------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Anzahl | Ge- schlecht | | | | | | | | |
| I. | Kontrolle | 6 | ♀ | — | 143,3 ±10,8* | 11,6 ±1,2 | 29,7 ±0,7 | 56,5 ±3,5 | 201,2 ±26,1 | 158,5 ±20,6 | 392,4 ±39,4 |
| II. | Hypophys- ektomiert | 6 | ♀ | — | 125,0 ±7,6 | 9,2 ±3,4 | 14,6 ±2,3 | 22,0 ±4,4 | 93,2 ±4,2 | 150,1 ±14,4 | 307,1 ±36,5 |
| III. | Transplan- tiert | 6 | ♀ | — | 139,2 ±15,0 | 9,5 ±3,3 | 15,5 ±2,0 | 25,7 ±2,3 | 96,9 ±9,4 | 159,5 ±27,5 | 292,5 ±19,0 |
| IV. | Transplan- tiert + Pitressin | 6 | ♀ | 129,2 4,2 | 120,0 ±5,6 | 7,4 ±0,9 | 14,3 ±1,6 | 21,2 ±1,7 | 93,2 ±3,8 | 174,0 ±11,4 | 395,2 ±21,7 |
| * Mittelfehler Wahrscheinlichkeit | | | | | I/II. | 0,60 > p > 0,50 | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,01 | 0,80 > p > 0,70 | 0,20 > p > 0,10 |
| | | | | | I/III. | 0,60 > p > 0,50 | p < 0,001 | p < 0,001 | 0 < 0,01 | p > 0,90 | 0,05 > p > 0,02 |
| | | | | | I/IV. | 0,02 > p > 0,01 | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,01 | 0,60 > p > 0,50 | p > 0,90 |
| | | | | | III/IV. | 0,60 > p > 0,50 | 0,70 > p > 0,60 | 0,20 > p > 0,10 | 0,80 > p > 0,70 | 0,70 > p > 0,60 | p < 0,01 |

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Behandlung mit Pitressin

| Gruppe | | Tiere | | Anfangs- gewicht g | End- gewicht g | Schilddrüse mg | Nebenniere mg | Ovarium mg | Uterus mg | Thymus mg | Milz mg |
|--|---------------------------------------|--------|-----------------|--------------------------|----------------------|-------------------|------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Anzahl | Ge- schlecht | | | | | | | | |
| I. | Kontrollen | 6 | ♀ | — | 143,0 ± 13,0 | 13,6 ± 0,9 | 28,5 ± 0,9 | 57,0 ± 3,1 | 182,1 ± 24,3 | 166,7 ± 33,3 | 451,6 ± 54,5 |
| II. | Pitressin | 6 | ♀ | 142,5 ± 3,8* | 141,7 ± 4,8 | 13,2 ± 1,1 | 31,3 ± 1,5 | 61,7 3,6 | 199,7 ± 70,7 | 167,9 ± 30,3 | 451,3 ± 45,5 |
| III. | Hypophys- ektomiert | 7 | ♀ | — | 132,9 ± 5,2 | 9,7 ± 0,8 | 12,8 ± 3,0 | 27,4 ± 2,2 | 78,5 ± 4,9 | 149,3 ± 19,8 | 341,0 ± 26,3 |
| IV. | Hypophys- ektomiert + Pitressin | 6 | ♀ | 141,7 ± 6,5 | 140,0 ± 9,8 | 9,3 ± 0,4 | 12,3 ± 0,8 | 30,9 ± 1,6 | 76,0 ± 2,9 | 158,4 ± 24,3 | 282,7 ± 22,9 |
| V. | Transplan- tiert | 7 | ♀ | — | 137,4 ± 7,9 | 8,7 ± 1,2 | 13,3 ± 1,4 | 27,7 ± 2,3 | 78,0 ± 3,9 | 175,8 ± 7,8 | 299,9 ± 11,8 |
| IV. | Transplan- tiert + Pitressin | 6 | ♀ | 148,3 ± 5,3 | 143,3 ± 7,7 | 9,4 ± 0,7 | 13,4 ± 1,2 | 27,3 ± 1,7 | 70,7 ± 3,2 | 151,8 ± 8,7 | 299,6 ± 9,5 |
| * Mittelfehler | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4

Wirkung der aus intakten Rattenhypophysen bzw. aus den Hypophysentransplantaten unbehandelter und mit Pitressin behandelter Ratten hergestellten Extrakte auf den Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere von 4 Tage vorher hypophysektomierten Ratten

| Gruppe | Anzahl der Tiere | Körpergewicht g | Ascorbinsäuregehalt (mg/100 g Nebennierengewicht) | | Durchschnitt der Differenzen | Wahrscheinlichkeit | Durchschnittliche prozentuale Veränderung |
|---|------------------|------------------|---|-------------------|------------------------------|--------------------|---|
| | | | linke Nebenniere | rechte Nebenniere | | | |
| Kontrollen | 8 | 203,8 ± 17,9* | 358,1 ± 33,2 | 385,4 ± 30,9 | +27,3 ± 13,6 | p > 0,05 | 109,8 |
| Hypophysenextrakt intakter Ratten (0,1 mg/Ratte) | 11 | 171,8 ± 9,2 | 412,7 ± 58,5 | 328,9 ± 24,9 | -85,3 ± 17,1 | p < 0,001 | 80,1 |
| Hypophysenextrakt intakter Ratten (0,5 mg/Ratte) | 8 | 208,3 ± 6,9 | 472,6 ± 10,7 | 347,8 ± 15,0 | -124,7 ± 20,7 | p < 0,001 | 73,5 |
| Extrakt d. transplantierten Hypophyse | 7 | 167,1 ± 15,6 | 363,9 ± 12,4 | 384,4 ± 18,4 | +20,6 ± 14,2 | p > 0,05 | 105,7 |
| Extrakt d. transplantierten Hypophyse mit Pitressin behandelter Ratten | 7 | 157,1 ± 6,3 | 399,7 ± 38,3 | 390,4 ± 44,1 | -10,9 ± 23,9 | p > 0,05 | 97,1 |

* Mittelfehler

ACTH-Produktion nach Unterbrechung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen schwer beeinträchtigt ist und dieser Zustand auch von großen Pitressinmengen nicht behoben wird.

Wir glauben, daß die Stimuli der Hormonmobilisierung und Hormonproduktion nicht notwendigerweise die gleichen sind. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das antidiuretische Hormon bei intakten Ratten ACTH-Freisetzung bewirkt, ja nach Literaturangaben [14] ist auch die ihrer unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen beraubte Hypophyse imstande, auf Wirkung des antidiuretischen Hormons ACTH auf unspezifische Weise zu mobilisieren. Doch scheint es, daß Pitressin auf die ACTH-Produktion der Hypophyse keinen wesentlichen Einfluß ausübt.

Schließlich wollen wir auf die methodische Fehlermöglichkeit hinweisen, mit der bei der Untersuchung der Mediatorrolle des ADH unbedingt gerechnet werden muß. Nach Anwendung des Hinterlappenpräparates Piton-Organon beobachteten wir nämlich nicht nur in den Nebennieren der Ratten mit transplanterter Hypophyse, sondern auch in denen der hypophysektomierten Tiere signifikante Ascorbinsäureverminderung. Einzelne Neurohypophysenpräparate sind demnach offenbar mit ACTH verunreinigt, so daß die von diesen hervorgerufene Nebennierenreaktion nicht infolge der durch den vorausgesetzten Mediator verursachten endogenen ACTH-Mobilisierung, sondern durch Einführung von exogenem ACTH zustande kommt. Diese Möglichkeit wurde auch von NELSON und HUME [12] angenommen. Diese Autoren hatten die Steroide in den Nebennierenvenen von Hunden untersucht und festgestellt, daß Pitressin die Vermehrung der Steroidmenge auch bei hypophysektomierten Tieren bewirkt.

Bei der Untersuchung der Mediatorrolle des ADH muß demnach auch mit der Möglichkeit der ACTH-Verunreinigung gerechnet werden. Zur positiven Stellungnahme ist daher die strenge Einhaltung von zwei Kriterien unerläßlich: 1. die Verwendung eines gereinigten β -Hypophamin-Präparates, 2. die Einstellung nicht reagierender hypophysektomierter Kontrollen neben den über lädierten Hypothalamus oder transplantierte Hypophyse verfügenden Tieren.

LITERATUR

1. DUNGER, R. (1910) Eine einfache Methode der Zählung der eosinophilen Leukozyten und der praktische Wert dieser Untersuchung. *Münch. Med. Wschr.*, **57**, 1942—1944.
2. GANONG, W. F., HUME, D. M. (1956) The effect of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal, and adrenocortical function in the dog. *Endocrinology*, **59**, 293—301.
3. GOLDBERG, R. C., CHAIKOFF, I. L. (1952) On occurrence of 6 cell types in dog anterior pituitary. *Anat. Rec.*, **112**, 265—274.
4. HARRIS, G. W. (1955) Neural control of the pituitary gland. Edward Arnold Ltd, London.
5. KOVÁCS, K. (1956—1957) A hypothalamus-hypophysis rendszer szerepe a vízányagcsereben. Die Rolle des Hypothalamus-hypophysensystems im Wasserstoffwechsel. Kandidaten-Dissertation. (Ungarisch.)
6. KOVÁCS, K. (1958) Über die hypothalamische Regulation der Adenohypophysenfunktion. *Zschr. inn. Med.*, **13**, 303—312.
7. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Hypothalamo-hypophyseal relations of experimentally induced changes in salt and water metabolism. *Acta Morphol. Hung.*, **4**, 417—427.

8. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Über die Beziehungen der Systeme vorderer Hypothalamus-Neurohypophyse und Adenohypophyse Nebennierenrinde. *Endokrinologie*, **31**, 149—156.
9. KOVÁCS, K., MÓNUS, B. Z. (1956) Diabetes insipidus syndrome developed with myelocytic leukaemia. *Schweiz. Zschr. Path. Bakt.*, **19**, 278—287.
10. MACCANN, S. M., BROBECK, J. R. (1954) Evidence for a role of the supraopticohypophyseal system in regulation of adrenocorticotrophin secretion. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **87**, 318—324.
11. MARTINI, L., DEPOLI, A. (1956) Neurohumoral control of the release of adrenocorticotrophic hormone. *J. Endocrinol.*, **13**, 229—234.
12. NELSON, D. H., HUME, D. M. (1957) Abstr. 39th Endocrine Soc. Meeting, **98**. (zit. in [14]).
13. ROE, J. H., KUETHER, C. A. (1943) Determination of ascorbic acid in whole blood and urine through 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid. *J. Biol. Chem.*, **147**, 399—407.
14. SAYERS, G., REDGATE, E. S., ROYCE, P. C. (1958) Hypothalamus, adenohypophysis and adrenal cortex. *Ann. Rev. Physiol.*, **20**, 243—274.
15. SAYERS, M. A., SAYERS, G., WOODBURY, L. A. (1948) Assay of adrenocorticotrophic hormone by adrenal ascorbic acid-depletion method. *Endocrinology*, **42**, 379—393.

EINFLUSS DER GROSSHIRNRINDE AUF DIE WASSER- UND NATRIUMAUSSCHIEDUNG*

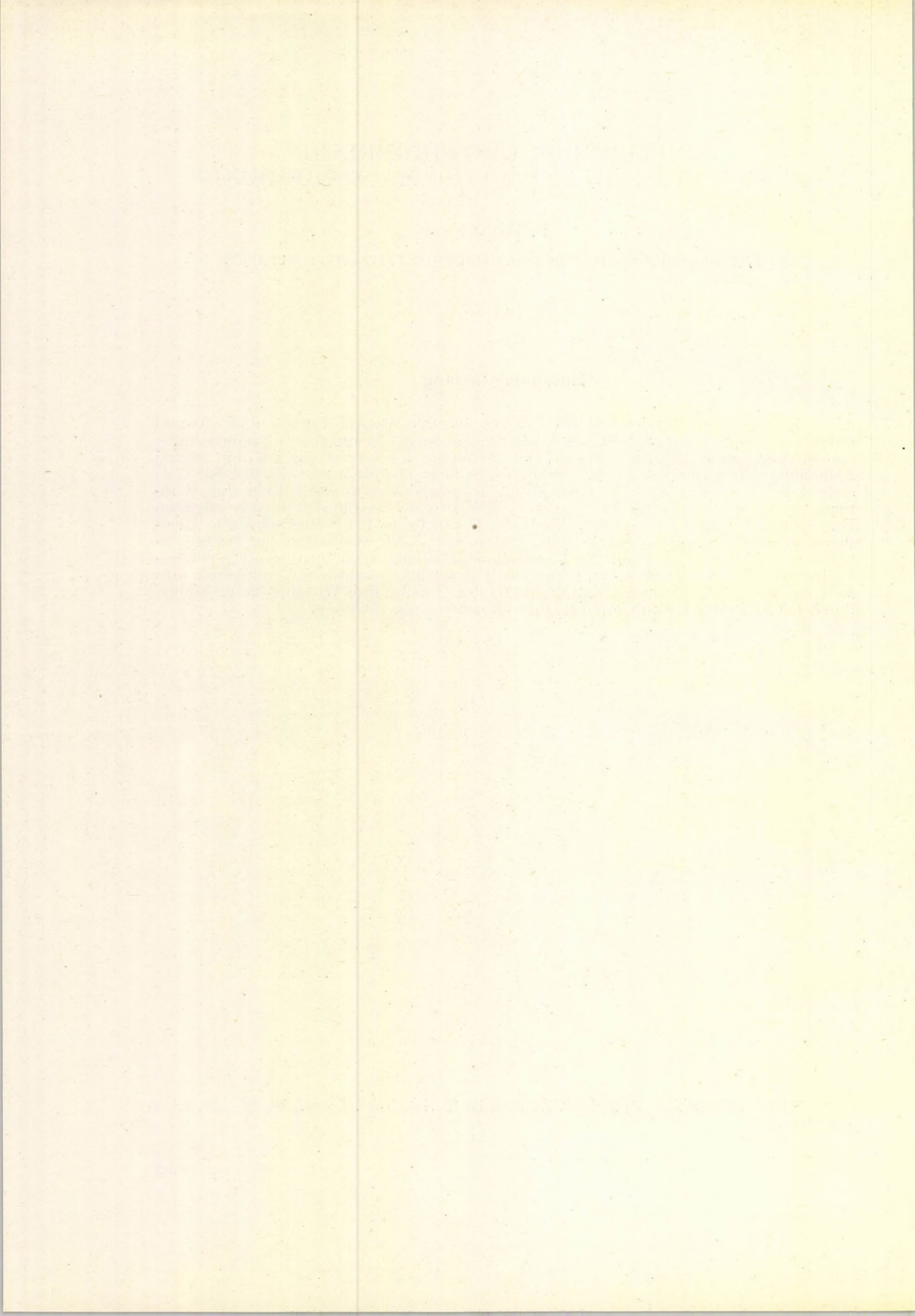
P. BÁLINT

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Zusammenfassung

Es wurden an Hunden bedingte Reflexe auf orale Wasserbelastung einerseits und auf intravenöse physiologische Kochsalzbelastung andererseits aufgebaut. Die unbedingte Antwortreaktion ist im ersten Falle durch Hemmung des antidiuretischen, im zweiten Falle durch Hemmung des antinatriuretischen Systems charakterisiert. Es ließ sich feststellen, daß in der bedingten Antwortreaktion in beiden Fällen an erster Stelle eine Hemmung des antinatriuretischen Systems wahrzunehmen ist, welche sich in einer erhöhten Natriumausscheidung manifestiert. Als zweite Komponente kann eine schwache Hemmung des antidiuretischen Systems, gekennzeichnet durch Positivität der Freiwasser-Clearance, beobachtet werden. Die Kreatininausscheidung weist im Gegensatz zur unbedingten Antwortreaktion — im bedingten Reflex keine wesentliche Veränderung auf. Es kann also gefolgert werden, daß die kortikalen Impulse ihre Wirkung hauptsächlich durch Beeinflussung der tubulären Reabsorptionsvorgänge entfalten.

* Der vollständige Text des Vortrages ist in *Acta Biol. Hung.*, **10**, 57—68, 1959 erschienen.



WIRKUNG VON ACTH UND CORTICOIDEN AUF DIE ADRENOCORTICOTROPINSYNTHESE

P. FORGÁCS

STAATLICHES INSTITUT FÜR RHEUMATOLOGIE UND BALNEOLOGIE, BUDAPEST

Zusammenfassung

Im experimentellen Hypercortisonismus wurde die adrenocorticotropinmobilisierende und -synthetisierende Fähigkeit der Rattenhypophyse untersucht. Die Herbeiführung des experimentellen Hypercortisonismus erfolgte durch Überdosierung von Corticoiden und ACTH sowie Anwendung verschiedener Belastungsreize. Die Untersuchungen ergaben folgende Resultate: 1. Wöchentlich 25 mg Cortison verhinderten die ACTH-Sekretion der Rattenhypophyse. 2. Nach Verabfolgung verschiedener Corticoide (Cortison, Hydrocortison, Δ -1-Cortison, DOCA), welche die ACTH-Wirkung hemmen, trat in der 8. Woche eine wesentliche Änderung im ACTH-Gehalt der Hypophyse ein. 3. Die Hemmung der ACTH-Synthese ließ sich weder durch ACTH-Überdosierung noch durch Anwendung von Belastungsreizen erreichen. 4. Die Ergebnisse beweisen, daß diese Wirkungslosigkeit nicht auf der Inaktivierung von ACTH beruht, vielmehr wird die Erscheinung auf die »Pufferfunktion« der Nebennieren zurückgeführt. 5. Aus den Untersuchungen werden in bezug auf einige Fragen der Regulationsmechanismen der innersekretorischen Drüsen Schlußfolgerungen gezogen.

Die regelmäßige therapeutische Anwendung von Cortison und seinen Derivaten insbesondere bei chronischen Erkrankungen, z. B. primärer chronischer Polyarthrit, hat zur Erkennung neuer Symptomenkomplexe geführt, die sich mit der die Hypophysenfunktion beeinflussenden Cortisonwirkung erklären ließen. Die Corticoide vermögen den anderen Wirkstoffen der endokrinen Drüsen entsprechend die Adrenocorticotropinsekretion und -synthese der Hypophyse nach dem sog. »feed-back«-Mechanismus zu hemmen [5, 14, 17, 21]. Dieser Effekt der Verabreichung einer großen Cortisondosis während längerer Zeit wurde zum erstenmal 1950 von SPRAGUE [27], noch im ersten Jahre der Cortison-Ära, als »Postcortisonasthenie« beschrieben. HENCH und Mitarbeiter nahmen zuerst wahr, daß mit Cortison behandelte Kranken auch die verhältnismäßig kleine Operationsbelastung nicht tolerieren und letale Komplikationen nur durch beträchtliche Erhöhung der Cortisondosis vermieden werden können. Sie nahmen an, die infolge der Cortisonwirkung schwächer funktionierende Nebennieren reagieren nicht, und das eingeführte Cortison sei nicht mehr imstande, den erhöhten Steroidbedarf zu befriedigen. In einer neueren Mitteilung macht HENCH [26] differentialdiagnostisch wertvolle Feststellungen in bezug auf das Aufflackern der rheumatoiden Arthritis und die im chronischen Hypercortisonismus vorkommende Nebenniereninsuffizienz. »Wird chronischer Hypercortisonismus festgestellt, so muß die Cortisondosis herabgesetzt, im entgegengesetzten Fall muß sie erhöht werden« [26].

Die fortlaufende Verabreichung der ACTH-Präparate wurde dadurch erschwert, daß ACTH im Gegensatz zu dem oral anwendbaren Cortison-Corticoiden nur in Injektionsform gegeben werden können und auch die Behandlung mit Retardpräparaten wöchentlich 2—3 Injektionen erfordert. Über jahrelang durchgeführte systematische ACTH-Behandlungen sind erst in den letzten Jahren Mitteilungen erschienen [20, 29], in denen hervorgehoben wird, daß nach dem Absetzen der ACTH-Medikation auf Nebenniereninsuffizienz deutende Symptome nicht beobachtet wurden.

Nach kontinuierlicher Cortison- und ACTH-Verabfolgung beobachtet man am Menschen einen Zustand, der dem experimentellen Hypercortisonismus der Laboratoriumstiere gleicht. Bei unseren Versuchen riefen wir an Ratten durch Überdosierung von Corticoiden und ACTH Hypercortisonismus hervor und untersuchten die ACTH-sezernierende, adrenocorticotropinsynthetisierende Fähigkeit der Hypophyse.

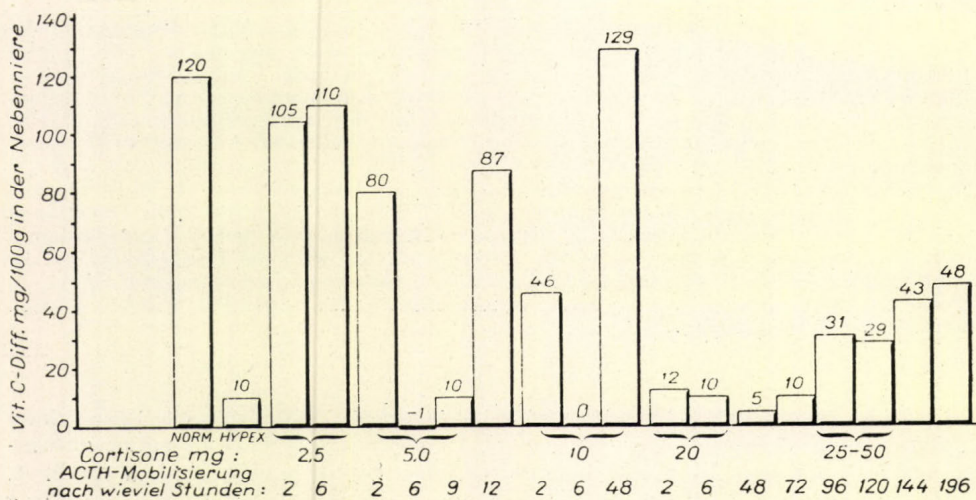


Abb. 1. Wirkung von Cortisone auf die ACTH-Sekretion

Tabelle 1 und Abb. 1 zeigen die Wirkung von Cortison auf die ACTH-Sekretion. Die ACTH-Sekretion stimulierten wir durch Exstirpation der linken Nebenniere der Ratte (Operationsreiz). Diese führte, wie bei der nicht cortisonbehandelten Kontrollgruppen ersichtlich, zu signifikanter Vitamin C-Differenz in den Nebennieren (120 mg/100 g). Bei den hypophysektomierten Tieren (zweite Gruppe) ist die Vitamin C-Differenz der Nebennieren nach demselben Eingriff in Ermangelung von Adrenocorticotropin als 0 zu betrachten. Die in den anderen Gruppen angeführten Versuchstiere erhielten verschieden große Cortisonmengen (2,5—50 mg) subkutan am Hals. Die Operation, d. h. die ACTH-Mobilisierung, erfolgte in der 2. — 196. Stunde nach Einspritzung der Cortison-Injektion. Wie auf Abb. 2 ersichtlich, kommt die Wirkung der die ACTH-Mobilisierung vollständig hemmenden Minimaldosis von 5 mg Cortison in der 2. Stunde noch nicht und in der 12. Stunde nicht mehr zur Geltung. Von größeren Gaben als 5 mg Cortison wird die Hemmungs-

Tabelle 1

Wirkung von Cortison auf die ACTH-Sekretion

| Cortison mg | Ø Kontrollen | Ø Hypex | 2,5 | 5 | 10 | 20 | 25—50 |
|---|-----------------|---------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---|
| ACTH-Mobilisation nach wieviel Stunden? | 2 | 48 | 2 6 | 2 6 9 12 | 2 6 48 | 2 6 | 48 72 96 120 144 196 |
| Vitamin C-Differenz mg/100 g ± SD | 120 ± 55 | 10 ± 20 | 105 110 ± ± 50 53 | 80 —1 10 87 ± ± ± ± 52 34 39 41 | 46 0 129 ± ± ± 39 39 25 | 12—10 ± ± 36 39 | 5 10 31 29 43 48 ± ± ± ± ± ± 42 30 28 24 6 33 |
| Anzahl der Tiere | 12 | 17 | 10 14 | 18 21 13 15 | 10 30 37 | 22 6 | 4 12 7 5 3 8 |
| Mobilisiertes ACTH | +++ | Ø | +++++++ | ++ Ø Ø ++ | Ø+ Ø+++ | Ø Ø | Ø Ø Ø Ø Ø+ + |

dauer der ACTH-Mobilisierung wesentlich verlängert; mit 25—50 mg Cortison vermag man die ACTH-Sekretion nahezu eine Woche zu hemmen.

Die Hemmung der ACTH-Sekretion ist demnach von der Cortisondosis abhängig: durch Erhöhung der Dosis wird auch die Dauer der Hemmungswirkung gesteigert. Auf Grund ähnlicher Untersuchungen schrieb SAYERS [23] dem »feed-back«-Mechanismus eine wesentliche Rolle zu, und in seiner Homeostasestheorie betonte er den autoregulierenden Effekt der humoralen Faktoren.

Die mit den Namen von SCHARER [24] und BARGMANN [1] verknüpfte Neurosekretionstheorie, die feine Analyse des den Hypothalamus- und Hypophysenkreislauf sichernden speziellen Portalsystems und der Hypothalamusläsionen, die von HARRIS [11] und seiner Schule betonte hypothalamische Chemotransmittersubstanztheorie und viele andere indirekte Beweise deuteten auf die neurale, hypothalamische Regulation der ACTH-Sekretion [1, 11, 24]. Mit

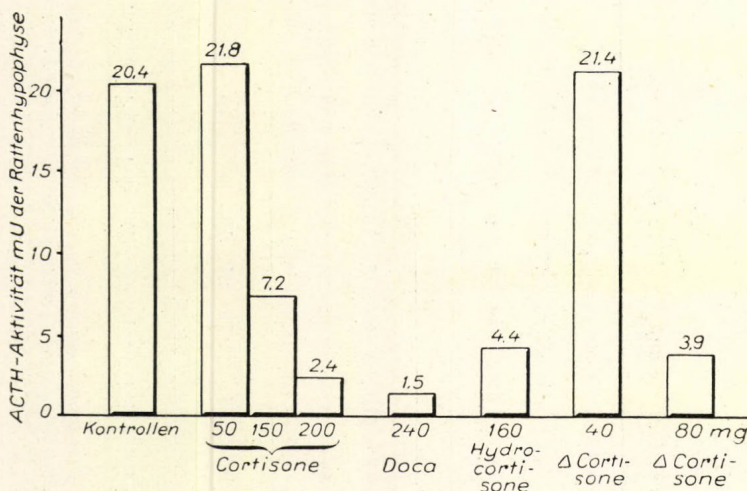


Abb. 2. Wirkung von Corticoiden auf die ACTH-Synthese

der biologischen Isolierung des vorher hypothetisch vorausgesetzten »Neurohormons« und seiner Erprobung am Menschen lieferten GUILLEMIN und Mitarbeiter direkte Beweise für obige Theorien [4, 7].

Die moderne neurohumorale Auffassung über die ACTH-Regulation findet in dem Sinne eine Stütze in unseren Untersuchungen über die Hemmung der ACTH-Sekretion, daß es zur Entwicklung der Hemmungswirkung des Cortisons einer ziemlich langen Latenzzeit bedarf. Die Hemmung tritt erst nach Stunden ein, während die Mobilisierung der ACTH-Sekretion nach den Ergebnissen von GRAY und MUNSON [6] außerordentlich schnell, in wenigen Sekunden zustande kommt. Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse kann angenommen werden, daß der cortisonbedingte Hemmungseffekt erst dann zutage tritt, wenn den hypothalamischen Zentren durch den Portalkreislauf Corticoid von entsprechender Konzentration zugeführt wird. Der verhältnismäßig rasche Metabolismus der Corticoide bewirkt das Aufhören des Hemmungseffektes.

Tabelle 2

Wirkung von Corticoiden auf die ACTH-Synthese

| Mit mg Corticoid behandelte Tiere | 0,9% NaCl Kontrollen | Cortison 50 | Cortison 150 | Cortison 200 | DOCA 240 | Hydrocortison 160 | Δ -1- Cortison 40 | Δ -1-Cortison 80 |
|--|--|---|--|--|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Rattenhypophy- sendosis μ g | 25 50 100 | 50 100 200 | 50 200 | 50 100 200 400 800 | 100 400 800 | 100 400 | 50 100 | 100 400 |
| Vitamin C-Differenz mg/100 g | 46 98 121 \pm \pm \pm 28 27 30 | 96 126 140 \pm \pm \pm 31 35 37 | \emptyset 132 \pm \pm 32 7 | 20 51 47 49 113 \pm \pm \pm \pm \pm 26 36 31 32 28 | 6 58 94 \pm \pm \pm 12 40 32 | 28 132 \pm \pm 25 14 | 86 142 \pm \pm 32 42 | 32 106 \pm \pm 48 29 |
| Anzahl der Tiere | 21 25 22 | 11 7 9 | 7 8 | 7 12 15 8 10 | 6 6 6 | 6 6 | 5 6 | 6 6 |
| ACTH-Aktivität der Hypophyse mU/mg | 20,4 16,3—25,0 | 21,8 15,2—31 | 7,2 5,5—9,4 | 2,4 1,7—3,4 | 1,5 1,2—1,8 | 4,4 3,5—5,5 | 21,4 16—28 | 3,9 2,7—5,6 |

Durch regelmäßige Einführung von wöchentlich 25 mg Cortison vermögen wir die ACTH-Mobilisierung der Rattenhypophyse dauerhaft zu hemmen. Unter diesen experimentellen Bedingungen kann die Bestimmung der Adrenocorticotropinaktivität der Hypophyse als Maßstab der Synthese aufgefaßt werden. Der Hormongehalt der Hypophyse ist nämlich von der Gleichgewichtslage zweier Prozesse, der Synthese und Mobilisierung, abhängig. Aus den Aktivitätsmessungen des Trophormons der Hypophyse können wir nur dann auf die Synthese des betreffenden Trophormons folgern, wenn die Sekretion (Ausschwemmung) nachgewiesenermaßen gehemmt ist.

Tabelle 2 und Abb. 2 ist die Wirkung verschiedener Mengen der Corticoidpräparate auf die ACTH-Synthese zu entnehmen. Die Adrenocorticotropinaktivität der Rattenhypophyse bestimmten wir nach SAYERS [22]. Wie aus Abb. 2 ersichtlich, enthält die Hypophyse der mit 0,9% NaCl behandelten Kontrollratte je mg 20,4 mU*. Die Fehlergrenzen der Untersuchung sind in Tabelle 2 angegeben. Die Feststellung der Wirksamkeit der Präparate und der Fehlergrenzen erfolgte nach der IRWINSchen Methode [16].

Die Cortisonbehandlung führte in der 2. Woche (50 mg) keine, in der 6. Woche (150 mg) bereits deutliche, in der 8. Woche beträchtliche Reduktion der Adrenocorticotropinaktivität herbei (12% der Aktivität der Kontrolltiere). Dieselbe Wirkung ließ sich in der 8. Woche erzielen, wenn den wöchentlich mit 30 mg DOCA (täglich 5 mg) behandelten Ratten regelmäßig wöchentlich 160 mg Hydrocortison und 10 mg Δ -1-Cortison eingespritzt wurden. In der Dosierung von wöchentlich 5 mg war Δ -1-Cortison (Prednison) auf die Adrenocorticotropinsynthese ohne Einfluß. Diese Dosis hatten wir gewählt, weil die delta-Präparate nach der klinischen Literatur 4—5mal wirksamer als Cortison oder Hydrocortison sein sollen. Nach unseren Feststellungen ist die die Hypophysenfunktion beeinflussende Fähigkeit dieser Präparate nur 2—2,5mal größer als die des Cortisons. Der Befund, daß täglich 5 mg DOCA imstande sind, in der 8. Woche die ACTH-Synthese genau ebenso wie die anderen als antiphlogistisch bezeichneten Corticoide zu hemmen, bestärkt die Beobachtung von CHENG und SAYERS [3] sowie HODGES [13] über die dem Effekt der antiphlogistischen Corticoide ähnliche hypophysäre Wirkung dieses als phlogistisch bezeichneten Steroids. RENZI und Mitarbeiter [19] wiesen 1954 von dem über klassische Mineralcorticoidwirkung verfügenden Aldosteron nach, daß es imstande sei, die ACTH-Mobilisierung zu hemmen. Unsere Ergebnisse bestätigen die von FARREL und LAQUEUR [5] an Hunden, von MICHAILOWA [17] an Ratten gewonnenen ähnlichen Angaben. Diese Autoren vermochten die ACTH-Synthese mit entsprechend großen Cortisongaben zu hemmen.

Der experimentelle Hypercortisonismus verursacht sehr schwere Veränderungen. Mehr als 50% der Tiere gehen in der 4. Woche zugrunde, und kaum 20—25% bleiben bis zur 8. Woche am Leben. Besonders toxisch wirkt die Behandlung mit Cortison, Hydrocortison oder Δ -1-Cortison. Wie aus der Körpergewichtskurve der cortisonbehandelten Ratten (Abb. 5) hervorgeht, kam bei diesen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine beträchtliche Gewichts senkung zustande. Auch bei Ratten führt die Cortisonüberdosierung infolge Beeinträchtigung der immunbiologischen Abwehr schwere septische Krankheitsbilder, mykotische Infektionen herbei. Die Körpergewichtssenkung kommt neben der verminderten Nahrungsaufnahme durch den gesteigerten Eiweißkatabo-

* mU—milli unit, 1/1000 internationale Einheit,

lismus bzw. durch die Hemmung der anabolischen Prozesse zustande. Zwecks Ausschlusses der die Trophormonsynthese eventuell hemmenden aspezifischen Wirkung des chronischen Hungerns bzw. der Eiweißmangeldiät führten wir derartige Untersuchungen unter Anwendung langwirkender Belastungsreize durch.

Tabelle 3 und Abb. 3 zeigen die ACTH-Synthese der den verschiedensten Belastungsreizen ausgesetzten Tiere. Laut Abb. 3 variiert die Adrenocorticotropinaktivität der Hypophyse zwischen 11,4—22 mU. Die Belastungsreize sind derart gruppiert, daß die akuten und chronischen Veränderungen in gleicher Weise zur Geltung kommen. Die intravenöse Einspritzung von 1 mg Histamin führt bekanntlich zu vermehrter ACTH-Ausströmung. In der Hypophyse des so behandelten Tieres kann im Vergleich zu den Kontrollen eine etwa 50%ige Adrenocorticotropinverminderung nachgewiesen werden. Bei wiederholter Plasmapheresis besteht im Verhältnis zum ACTH-Gehalt der Kontrollhypo-

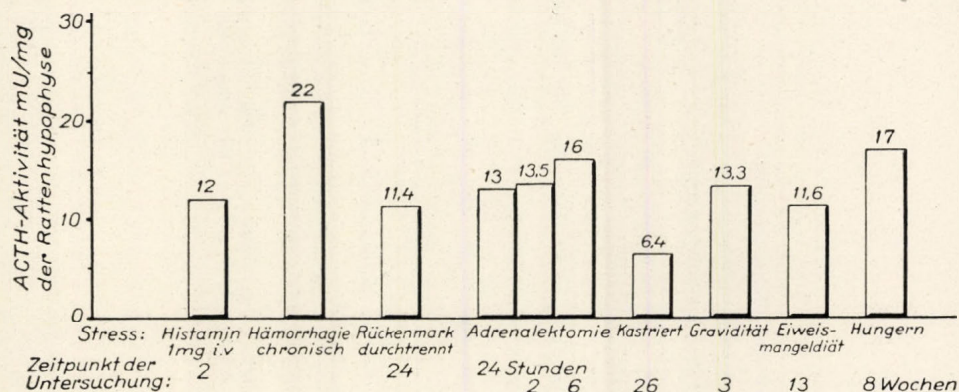


Abb. 3. Stress und ACTH-Synthese

physe kein Unterschied. Es ist anzunehmen, daß die vermehrte Ausströmung durch die gesteigerte Synthese ersetzt wird. Wegen der Kompliziertheit der Frage lassen sich jedoch die Untersuchungsergebnisse schwer bewerten. Unter Berücksichtigung der aus der Literatur bekannten einschlägigen Untersuchungen darf festgestellt werden, daß sich die ACTH-Aktivität der Hypophysen — von der im Jahre 1950 mitgeteilten Untersuchung von CHENG und SAYERS [3] abgesehen — trotz der außerordentlich verschiedenen Belastungseingriffe innerhalb ziemlich enger Grenzen bewegt. Wenn wir die nicht geringen Fehlerquellen der Untersuchungen und angewandten Methoden in Betracht ziehen, so müssen wir unsere Schlußfolgerungen sehr vorsichtig formulieren. Von bilateraler Adrenalektomie wurde die ACTH-Aktivität der Rattenhypophyse laut SYDNOR und SAYERS [28] um etwa 70% erhöht, und das Resultat der in der akuten 24. Stunde erfolgten Untersuchung erreichte kaum 20% der Kontroll-ACTH-Aktivität [3]. HALMI und BOGDANOVE [10] fanden nach kontinuierlicher Östrogenbehandlung 75%, auf Wirkung der Kastration (nach 30 Tagen untersucht) 63% ACTH-Aktivität in der Rattenhypophyse im Vergleich zu den Kontrollen. HESS und Mitarbeiter [12] beobachteten als sie die, ACTH-Aktivität der Rattenhypophyse nach verschiedenen Belastungsreizen

Tabelle 3

Stress und ACTH-Synthese

| Ratten im Stress | Histamin 1 mg i. v. (2 ^h) | Plasma- pheresis chronisch | Rücken- mark- durch- trennung (24 ^h) | Adrenalektomie | | | Kastriert (6 Monate) | Gravidität (3 Wochen) | Eiweiß- mangeldiät (3 Monate) | Hungern (8 Wochen) |
|--|---|----------------------------------|--|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | | | | (24 ^h) | (2 Wochen) | (6 Wochen) | | | | |
| Hypophysen- dosis μ g Vitamin C-Dif- ferenz mg/100 g \pm SD | 50 100 | 25 50 | 50 100 | 25 50 100 200 | 25 50 100 | 25 100 | 50 100 200 | 25 50 100 | 50 100 | 100 200 |
| | 82 100 | 24 111 | 67 86 | 20 75 122 162 | 4 59 138 | 3 150 | 55 75 69 | 8 86 117 | 72 109 | 97 105 |
| | \pm \pm | \pm \pm | \pm \pm | \pm \pm \pm \pm | \pm \pm \pm | \pm \pm | \pm \pm \pm | \pm \pm \pm | \pm \pm | \pm \pm |
| | 26 30 | 26 27 | 28 24 | 30 35 10 23 | 26 35 24 | 32 30 | 24 35 25 | 26 20 54 | 30 42 | 23 38 |
| Anzahl der Tiere | 20 4 | 12 7 | 9 6 | 10 5 6 7 | 17 11 5 | 5 5 | 6 14 6 | 6 13 5 | 5 5 | 11 7 |
| ACTH-Aktivität der Hypophyse mU/mg | 12 3,5—41 | 22 16,4—28,5 | 11,4 10,4—12,4 | 13,0 12,2—16,2 | 13,5 10,5—17,2 | 16 13,6—18,5 | 6,4 4,9—8,4 | 13,3 10,3—17 | 11,6 9,5—14,2 | 17 11,8—23,8 |

Thyreoidektomie, Thyreoidektomie + Stress, untersuchten, im Vergleich zu den unbehandelten Tieren keine signifikante Differenz. McCANN und SYDNOR [18] hatten die Wirkung von Hypothalamusläsionen auf die Adrenocorticotropinaktivität der Hypophyse adrenalektomierter Tiere untersucht. Durch die Läsion entsprechender Hypothalamusregionen wurde die bereits erwähnte 70%ige Erhöhung normalisiert. Die Autoren hatten neben Hypophysen-Trophormonuntersuchungen auch Adrenocorticotropinbestimmungen im Blut bzw. sehr gründliche histologische Untersuchungen vorgenommen und diese ihren Schlußfolgerungen zugrunde gelegt.

Wenn wir die eigenen Ergebnisse kritisch betrachten, so müssen wir uns auf den Standpunkt stellen, daß wir aus unseren Untersuchungen zur Bestimmung des ACTH-Gehalts der Hypophyse nur in dem Falle auf die Hemmung der ACTH-Synthese schließen dürfen, wenn die gefundenen Werte — wie die großen Corticoidgaben in Tabelle 2 — eine extreme Senkung (Ausgangswert 10—15%) zeigen.

Auf Grund unserer Resultate können wir feststellen, daß die Anwendung der verschiedensten Belastungsreize weder im akuten noch im chronischen Versuch auf die Hemmung der ACTH-Synthese hindeutet. Es scheint uns erwähnenswert, daß ein so schwerer Eingriff wie das achtwöchige Hungern, das zu beinahe 50%iger Senkung des Körpergewichtes der Tiere führte, die Trophormonsynthese nicht oder zumindest nicht bewertbar beeinflusste. Dasselbe läßt sich von der Wirkung der Eiweißmangeldiät sagen. Von der Eiweißmangeldiät wurde die Gewichtszunahme der jungen Tiere während 3 Monaten völlig verhindert, aber die Adrenocorticotropinsynthese der Hypophyse nicht beeinflusst. Die niedrigste Adrenocorticotropinaktivität zeigt in dieser Serie die Hypophyse der kastrierten Tiere. Bei der Untersuchung des ACTH-Gehalts der Drüse im 6. Monat nach der Kastration waren kaum 30% des Kontrollwertes festzustellen. Die laut Literaturangaben nach Entfernung der Nebennieren eintretende anfängliche ACTH-Aktivitätssenkung und das der langsam in Gang kommenden gesteigerten Synthese entsprechende Wachstum vermochten wir nicht zu bestätigen. Die Hypophyse der adrenalektomierten Tiere weist unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt mäßig verringerte Adrenocorticotropinaktivität auf (65—80% Wirksamkeit). Sowohl im akuten Stadium der Rückenmarkdurchtrennung (24. Stunde) als auch im Spätstadium der Gravidität war der ACTH-Gehalt der Hypophyse vermindert (50—70%). Die auf Wirkung von Belastungsreizen (Stress) eintretende Größenveränderung des Trophormongehaltes kommt der durch Corticoidbehandlung bewirkten quantitativen Verschiebung des Adrenocorticotropingehalts der Hypophyse nicht nahe.

Aus diesen Ergebnissen zogen wir folgende Schlüsse: 1. Die Corticoide wirken weitgehend spezifisch; 2. mit kontinuierlicher ACTH-Ausströmung läßt sich die Hemmungswirkung des Corticoids auf die ACTH-Synthese nicht reproduzieren.

In Tabelle 4 und Abb. 4 ist die Wirkung der regelmäßigen Verabreichung eines ACTH-Präparates (Corthrophin-Z, Organon) in Form der Präzipitatinjektion von täglich 3 IU* auf die Größe des ACTH-Depots der Hypophyse wiedergegeben. Die Adrenocorticotropinaktivität der Hypophysen der mit 160 IU ACTH behandelten Ratten setzten wir ins Verhältnis zur Wirksamkeit des

* IU = Internationale Einheiten.

internationalen Standardpräparates. Die ACTH-»Toxikation« führt eine etwa 50%ige Senkung des ACTH-Gehaltes der Hypophyse herbei. Bei dieser Versuchsreihe achteten wir darauf, daß zwischen der Untersuchung des Hypophysen-ACTH-Gehaltes und der Verabreichung der letzten präzipitierten ACTH-Injektion zwecks Vermeidung der eventuellen ACTH-Verunreinigung 48—72 Stunden verstrichen. Abb. 4 vermittelt ein zusammenfassendes Bild über die Veränderungen im ACTH-Gehalt des normalen Hypophysengewebes, in den

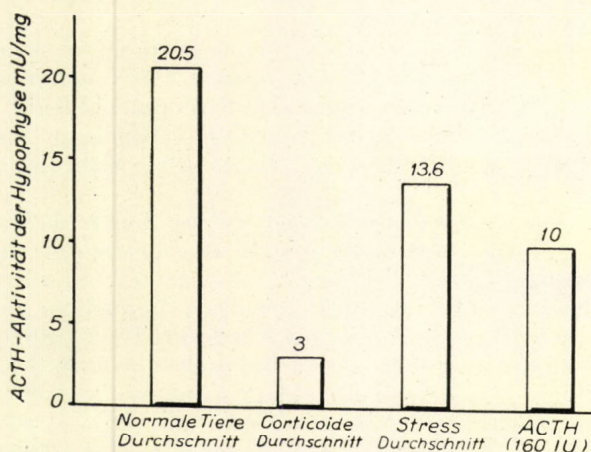


Abb. 4. Wirkung von Corticoiden und ACTH auf die ACTH-Synthese

Tabelle 4

Wirkung von ACTH auf die ACTH-Synthese

| ACTH-Präparat | Internationales ACTH- Standardpräparat | | | | Rattenhypophyse (mit 160 IU ACTH behandelt) | | | |
|------------------------------|--|-------|----------|-----|---|-----|-----------|-----|
| | 0,312 | 0,625 | 1,25 | 2,5 | 50 | 100 | 200 | 400 |
| Vit. C-Diff. mg/100 g | 44 | 66 | 97 | 117 | 51 | 109 | 110 | 117 |
| ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| SD | 9 | 28 | 16 | 37 | 24 | 36 | 30 | 36 |
| Anzahl der Tiere | 7 | 6 | 7 | 8 | 6 | 17 | 12 | 12 |
| ACTH-Aktivität mU/1 mg | 1000 | | 850—1180 | | 10 | | 7,8— 12,8 | |

Hypophysen der mit entsprechend großen Corticoidgaben behandelten Ratten, nach verschiedenen Belastungsreizen und nach ACTH-Überdosierung. Die ACTH-Synthese wird nur durch große Corticoidgaben gehemmt, die anderen Eingriffe setzen zwar den Adrenocorticotropingehalt eindeutig herab, aber niemals in solchem Maße, daß daraus auf die Hemmung der ACTH-Synthese geschlossen werden könnte.

Nach unseren Untersuchungen besteht nicht die Möglichkeit, die ACTH-Synthese der Hypophyse durch kontinuierliche und dauerhafte Stimulation

der Nebennieren mit dem Adrenocorticotrophormon ähnlich wie mit den Nebennierenrindenhormonen zu hemmen. Die kontinuierliche ACTH-Stimulation kann man einerseits durch Anwendung verschiedener Belastungsreize, andererseits durch längere Verabreichung von Injektionspräparaten hervorrufen.

Die Koordination der innersekretorischen Drüsen geschieht hauptsächlich humoral. Die Trophormone der Hypophyse wirken als Effektorimpulse, die Hormone der Drüsen am »feed-back«-Mechanismus, als Mittel der Afferentation. Diese Gleichgewichtslage läßt sich mit den von irgendeiner Richtung kommenden verstärkten Impulsen offenbar nur bis zu einem gewissen Punkt verschieben, so wie z. B. der ständige Trophormonüberschuß die Funktion der Drüse (Nebenniere) nicht im gleichen Verhältnis beeinflußt. Diese Erscheinung kann zum Teil darauf beruhen, daß es sich bei dem Adrenocorticotropinmolekül um ein sich außerordentlich rasch inaktivierendes, auf pH-Veränderungen empfindlich reagierendes Polypeptid handelt, dessen Halbwertszeit im Gegensatz zu dem relativ stabileren Sterangerüst und der 1—2stündigen Halbwertszeit der Corticoide nur einige Minuten beträgt. Die andere Möglichkeit wäre, daß die zwischen der Hypophyse und der Peripherie befindlichen innersekretorischen Drüsen über eine pufferartige Wirkung verfügen und die Hormonproduktion der Drüsen, die Reaktionsempfindlichkeit, durch Regulationsmechanismen gewährleisten.

Tabelle 5 veranschaulicht die ACTH-Inaktivierungsfähigkeit normale und ACTH-behandelter Ratten. Die Inaktivierung untersuchten wir folgendermaßen: Den vorher nicht behandelten und den mit Adrenocorticotrophormon bereits seit 8 Wochen überschwemmten Ratten injizierten wir subkutan in wäßriger Lösung (Depot) 25 IU Cortrophin-Organon. Die aktuelle Menge des in den Kreislauf eingeführten und in den Geweben inaktivierten ACTH im Blut untersuchten wir in der 5., 10., 15., 20. und 30. Minute nach der Einspritzung des Depots der SAYERSSchen Methode entsprechend an hypophysektomierten rezipienten Ratten. Wie wir früher [8] festgestellt hatten, läßt sich die ACTH-Aktivität im Normalblut nicht ermitteln. Die ACTH-Inaktivierung tritt etwa innerhalb einer halben Stunde ein, unabhängig davon, ob das ACTH-Depot bei normalen oder mit ACTH vorbehandelten Tieren angelegt wurde. Diese Untersuchungsergebnisse boten keine Stütze für die Auffassung, daß die Differenz zwischen der hypophysären Wirksamkeit des ACTH und der Corticoide auf ACTH-Inaktivierung zurückgeführt werden könne.

Auf Abb. 5 sehen wir die auf Wirkung der Cortison- und ACTH-Überdosierung eintretenden Körpergewichtsveränderungen sowie Abweichungen im Nebennierengewicht. ACTH hemmt das Wachstum, während Cortison tatsächliche Körpergewichtssenkung herbeiführt. Auf die Gestaltung der Nebennierengewichte wirken die beiden Behandlungsverfahren gegensätzlich. ACTH bewirkt die Verdreifachung des Nebennierengewichtes, während das Gewicht der Nebenniere von 200 mg Cortison nahezu auf die Hälfte herabgesetzt wird. Die in der 4. Woche der ACTH-Behandlung eintretende bereits maximale Gewichtsreaktion ist deutlich erkennbar. Aus der Gewichtsveränderung der Nebenniere kann man zweifellos nicht auf die Corticoidsekretion schließen, dennoch spricht schon allein diese Beobachtung dafür, daß es in der Reaktion der Nebenniere auf ACTH zu einem refraktären Stadium kommen kann. Von den Nebennieren wird nur eine beschränkte Corticoidmenge produziert. Es ist daher nicht möglich, durch Stimulierung der Nebenniere eine Corticoidkonzentration

Tabelle 5

ACTH-Inaktivierung bei normalen und ACTH-behandelten Ratten

| Rattenblut (3 cm ³) an hypophysectomierten rezipienten Ratten gemessen | Normale Tiere nach Inj. von 25 IU ACTH | | | 160 IU ACTH nach Vorbehandlung mit 25 IU ACTH — Inj. | | |
|--|--|------|-----|--|------|------|
| | 5' | 15' | 30' | 5' | 10' | 20' |
| Vitamin C-Differenz mg/100 g | 111 | 57 | 37 | 158 | 90 | 14 |
| | 102 | 122 | 40 | 176 | 70 | 138 |
| | 112 | 83 | 37 | 170 | 123 | 55 |
| | 140 | 110 | 52 | 189 | 150 | 82 |
| | 152 | | | 90 | 187 | |
| | | | | | 160 | |
| | | | | | 194 | |
| | | | | | 93 | |
| Durchschnitt | 123 | 93 | 41 | 156 | 133 | 72 |
| ± SD..... | ± 22 | ± 29 | ± 7 | ± 39 | ± 46 | ± 52 |

herbeizuführen, wie das z. B. durch unmittelbare Corticoidüberdosierung geschehen kann.

Die pufferartige Wirkung der Nebennieren wurde bereits erwähnt. INGLE [15] stellt z. B. die Frage: »Ist die Nebenniere imstande, das exogene Cortison zu inaktivieren, oder sezerniert sie eine Substanz, welche die Wirkung

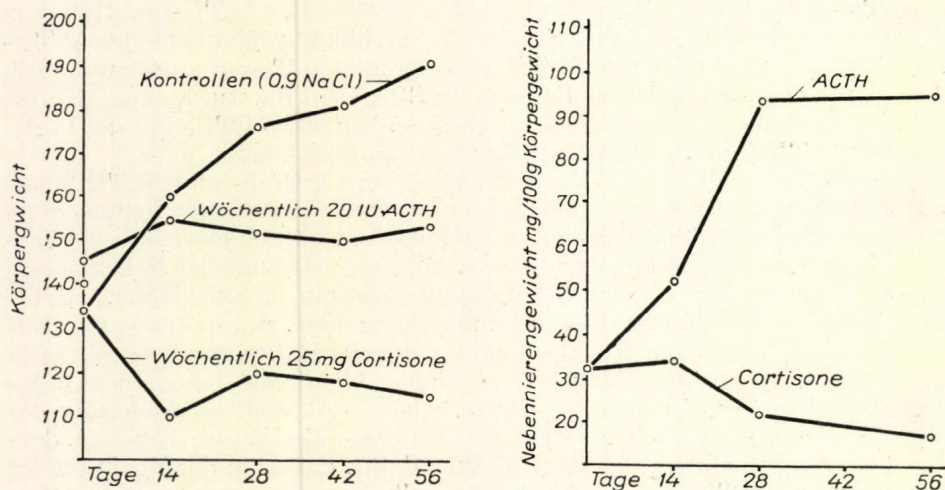


Abb. 5. Wirkung von Corticoiden und ACTH auf die Gestaltung des Körper- und Nebennierengewichtes (Durchschnittswert von 50 Tieren)

von Cortison ausgleicht bzw. hemmt?« In einer seiner Mitteilungen stellte SELYE [25] fest, daß adrenaletomierte Tiere auf die Verabfolgung der verschiedenen Corticoide kräftiger reagieren als normale. Nach BIRMINGHAM [2] kann die auf ACTH-Wirkung auch in vitro gesteigerte Steroidproduktion der isolierten Nebennierenrinde durch Einführung einer minimalen Corticoidmenge in das Medium fast völlig gehemmt werden. Aus seinen Untersuchungsergebnissen folgert er, daß die Hemmungswirkung der Corticoide auf die Nebenniere nicht nur auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene, sondern auch unmittelbar in der Nebenniere zur Geltung komme. Aus den neuesten Untersuchungen von HALÁSZ und SZENTÁGOTHAJ [9] geht hervor, daß vom Trophormon der Hypophyse (ACTH) nicht nur zur Nebenniere, sondern auch unmittelbar zum Hypothalamus Impulse ausgehen. In den Hypothalamus implantierte einige mg Hypophysengewebe bewirkten (mit kernvariationsstatistischer Methode untersucht) eine Funktionssenkung der Zona fasciculata der Nebennieren. Diese Untersuchungen deuten auf eine neue afferente Bahn in der neurohumoralen Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse. Es darf angenommen werden, daß den von mehreren Autoren beschriebenen hypophysären Zellen im Hypothalamus auf dieser Grundlage physiologische Bedeutung zukommt.

LITERATUR

1. BARGMANN, W. (1954), Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.
2. BIRMINGHAM, M. K., KURLENTS, E. (1958) Inactivation of ACTH by isolated rat adrenals and inhibition of corticoid formation by adrenocortical hormones. *Endocrinology*, **62**, 47—60.
3. CHENG, C. P., SAYERS, G. (1950) Desoxycorticosteroneacetate and adeno-hypophyseal content of adrenocorticotrophic hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **74**, 674—677.
4. CLAYTON, G. W., BELL, W. R., GUILLEMIN, R. (1957) Stimulation of ACTH-release in humans by non pressor fractions from commercial extracts of posterior pituitary. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **96**, 777—779.
5. FARRELL, G. L., LAQUEUR, G. (1955) Reduction of pituitary content of ACTH by cortisone. *Endocrinology*, **56**, 471—473.
6. GRAY, W. D., MUNSON, P. L. (1951) The rapidity of the adrenocorticotrophic response of the pituitary to the intravenous administration of histamine. *Endocrinology*, **48**, 471—481.
7. GUILLEMIN, R. (1956), Hypothalamic-hypophysial interrelationships in the production of pituitary hormones in vitro. In FIELDS, W. S., GUILLEMIN, R. CARTO C. A., Hypothalamic-Hypophysial Interrelationships (A Symposium). Springfield, Charles C. Thomas, Illinois, USA.
8. HAJDU, L., FORGÁCS, P. (1954) Studies on the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) content of the human blood. *Acta Med. Hung.*, **6**, 153—160.
9. HALÁSZ, B., SZENTÁGOTHAJ, J. (1958), Über die unmittelbare Rückwirkung einer vom Hypophysenvorderlappen erzeugten Substanz auf den Hypothalamus. *Acta Physiol. Hung.*, **14**, Suppl. 6.
10. HALMI, N. S., BOGDANOV, E. M. (1951) Effect of estrogen treatment and castration on ACTH content of rat adeno-hypophysis. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **78**, 95—97.
11. HARRIS, G. W. (1955), Neural control of the pituitary gland. Edward Arnold Ltd, London.
12. HESS, M., SLADE, J. H., AMMONS, J. C., HENDRIX, V. (1955) Pituitary ACTH content of thyroidectomized-stressed rats. *Am. J. Physiol.*, **183**, 261—262.
13. HODGES, J. R. (1953) The effect of desoxycorticosterone acetate on the release of adrenocorticotrophin by the pituitary gland. *Brit. J. Pharmacol.*, **8**, 242—247.
14. INGLE, D. J. (1938) Effects of administering large amounts of cortin on adrenal cortices of normal and hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.*, **124**, 369—371.

15. INGLE, D. J. (1952) Tolerance of normal and adrenalectomized rats for cortisone acetate. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **79**, 184—187.
16. IRWIN, J. O. (1937) IRWIN's method. *Suppl. J. Roy. Stat. Soc.*, **4** (1).
17. Мухомолова, Н. В. (1956) Об изменении содержания аденокортикотропного гормона в гипофизе крыс под влиянием введения кортизона. *Пробл. Эндокринолог. и гормонотерапии*, **2**, 79—81.
18. McCANN, S. M., SYDNOR, K. L. (1954) Blood and pituitary adrenocorticotrophin in adrenalectomized rats with hypothalamic lesions. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **87**, 369—373.
19. RENZI, A. A., GILMAN, M., GAUNT, R. (1954) ACTH suppressing action of aldosterone. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **87**, 144—145.
20. SAVAGE, O., DAVIS, P., CHAPMAN, L., POPERT, A. J., ROBERTSON, J. D., COPEMAN, W. S. C. (1957) The clinical course and corticosteroid excretion of patients with rheumatoid arthritis during longterm treatment with corticotropin. *Brit. Med. J.*, (5056), 1257—1262.
21. SAYERS, G., SAYERS, M. A. (1947) Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress. *Endocrinology*, **40**, 265—273.
22. SAYERS, M. A., SAYERS, G., WOODBURY, L. A. (1948) The assay of ACTH by the adrenal ascorbic acid depletion method. *Endocrinology*, **42**, 379—393.
23. SAYERS, G. (1950) The adrenal cortex and homeostasis. *Physiol. Rev.*, **30**, 241—320.
24. SCHARRER, B., SCHARRER, E. (1954) Neurosecretion. In BARGMANN, W., *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Springer-Verlag, Berlin, **6**, 5.
25. SELYE, H. (1955) The buffering effect of adrenal during corticoid overdosage. *Experientia*, **11**, 35.
26. SLOCUMB, C. H., POLLEY, H. F., WARD, L. E., HENCH, P. S. (1957) Diagnosis treatment and prevention of chronic hypercortisonism in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.*, **46**, 86—101.
27. SPRAGUE, R. G., POWER, M. H., MASON, H. L. (1950) Physiological effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in man. *J. A. M. A.*, **44**, 1344—1347.
28. SYDNOR, K. L., SAYERS, G. (1954) Blood and pituitary ACTH in intact and adrenalectomized rats after stress. *Endocrinology*, **55**, 621—636.
29. WEST, H. F. (1957) Effect of prolonged adrenocortical stimulation on patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.*, **16**, 322—333.

DIE ROLLE VON NERVENSTRUKTUREN DES VORDEREN HYPOTHALAMUS IN DER AUF SEXUALHORMONRÜCKWIRKUNG BERUHENDEN REGULATION DER GONADOTROPHEN ADENOHYPOPHYSENFUNKTION

B. FLERKÓ

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Zusammenfassung

Es wird versucht, das nach Anlegung elektrolytischer Destruktionsherde im vorderen Hypothalamusabschnitt gewonnene Beobachtungsmaterial mit den einschlägigen Literaturangaben zu einer einheitlichen Arbeitshypothese der gonadotropen Aktivitätsregulation der Adenohypophyse zu synthetisieren.

Verf. geht von der allgemein bekannten Tatsache aus, daß durch die Erhöhung des Östrogenspiegels im Blut neben der Stimulation der Abgabe des luteinisierenden Vorderlappenhormons (LH) die Sekretion des follikelreifenden Hormons (FSH) gehemmt wird. Aus den Untersuchungen von MARKEE, EVERETT und SAWYER sowie HARRIS und Mitarbeitern geht klar hervor, daß die LH-Mobilisierung auf einem durch den vorderen Hypothalamus und Hypophysenstiel ablaufenden neurovaskulären Mechanismus beruht. Dasselbe wurde vom Verf. in bezug auf die nach Erhöhung des Follikelhormonspiegels eintretende Hemmung der Sekretion des follikelreifenden Hormons (FSH) nachgewiesen.

Vor allem die Wirkungen der in den vorderen Hypothalamusabschnitt transplantierten Ovarienstückchen zeigen, daß die Nervelemente dieser Region auf die Blutkonzentration der Sexualsteroiden unmittelbar reagieren. Hiervon ausgehend, wird eine auf die »feed back«-Regulation der gonadotropen Vorderlappenaktivität bezügliche Arbeitshypothese aufgebaut, die im wesentlichen darin besteht, daß im vorderen Hypothalamus Nervelemente angenommen werden, die in der Sexualhormonkonzentration des Blutes eintretende Veränderungen unmittelbar reagieren und die Hormonproduktion der Vorderlappenzellen dementsprechend regulieren.

Auf experimentelle Schädigungen dieses Regulationsmechanismus lassen sich die gegensätzlichen Gonaden- und hypophysären Effekte zurückführen, die im Anschluß an die experimentellen Läsionen der vorderen Hypothalamusregion zustande kommen. Die *ventralen* Läsionen im vorderen Hypothalamus führen durch völlige Ausschaltung der zur Hemmung der Mobilisation und FSH-Sekretion erforderlichen Nervenstrukturen bei Ratten und Meerschweinchen zur Entwicklung eines gelbkörperfreien »zystischen« Ovariums und konstanten Vaginalöstrus und können bei Kaninchen eine glandulär-zystische Hyperplasie der Uterusschleimhaut auslösen. Eine mehr *dorsal* erfolgende Läsion derselben Gehirnregion bewirkt bei Ratten eine Hyperluteinisation der Ovarien und starke Verlängerung der Diöstrusperioden. Dies ergibt sich bei diesem Läsionstypus aus dem Intaktbleiben der ganz ventral gelegenen LH-mobilisierenden Strukturen und aus einer hochgradigen Destruktion der die FSH-, hauptsächlich aber die Luteotrophin (LTH)-Sekretion hemmenden Nervelemente.

Wie allgemein bekannt, wird die Gonadotrophhormonproduktion der Adenohypophyse durch die Senkung des Blutspiegels der Sexualhormone (z. B. Exstriktion oder partielle Resektion der Gonaden) gesteigert, durch die Blutspiegelerhöhung (z. B. Einspritzung von Follikelhormon oder Testosteron) herabgesetzt. Dieser reziproke Zusammenhang zwischen Gonadotropen und Sexualhormonen ist heute bereits in zahlreichen Einzelheiten klargestellt [2, 42]. Von grundlegender Bedeutung sind die beiden Feststellungen, daß 1. die FSH-

Sekretion der Adenohypophyse durch Follikelhormon gehemmt, jedoch zugleich 2. die LH-Abgabe des Vorderlappens stimuliert wird [3, 4, 36]. Auf dieser Grundlage nahmen MOORE und PRICE [37] bereits 1932 an, die Hypophyse und das Ovarium bildeten ein geschlossenes System, dessen rein hormonale Autoregulation für die Aufrechterhaltung des Östrus bzw. Menstruationszyklus verantwortlich sei. Im selben Jahr gelangten jedoch HOHLWEG und JUNKMANN [33] bei der Deutung einer experimentellen Beobachtung zu der Schlußfolgerung, daß die Sexualhormone die gonadotrophe Funktion des Vorderlappens nicht durch unmittelbaren Effekt auf die Hypophyse, sondern durch Wirkung auf ein hypothetisches »neurales Sexualzentrum« beeinflussen bzw. regulieren. Ebenfalls in den 1930er Jahren wurden die Untersuchungen in Angriff genommen, in denen man die hypothalamisch bedingte und durch den Hypophysenstiel vor sich gehende neurovaskuläre Regulation der gonadotropen Funktionen mit den verschiedensten Methoden (Hypophysentransplantation, Hypophysenstieldurchtrennung, Hypothalamusreizung und -läsion usw.) nachwies.

Diese wichtigen Beobachtungen und der Widerspruch, der sich im Zusammenhang mit dem Übertragungsprozeß der hypothalamischen Impulse auf den Vorderlappen ergab, drängten das frühere Interesse für den auf Sexualhormonspiegelrückwirkung beruhenden Regulationsmechanismus der gonadotropen Funktionen völlig in den Hintergrund, und zwar in dem Maße, daß dieser Mechanismus in zahlreichen sich mit den hypothalamisch-hypophysären Zusammenhängen befassenden Arbeiten ganz außer acht gelassen wurde. — In unseren seit einigen Jahren durchgeführten Untersuchungen beschäftigen wir uns gerade mit dieser Seite der hypothalamischen Regulation der Vorderlappenfunktion, und zwar nicht nur mit der gonadotropen, sondern auch mit den thyreo- und adrenocorticotropen Funktionen. Im Zusammenhang mit den Neuromechanismen dieser »feed back«-Regulation der gonadotropen Funktionen nahmen wir viele Versuche vor, bei denen das »feed back«-Prinzip anfangs eher nur als Erklärungsmöglichkeit der Beobachtungen diente, später indessen immer mehr zum Leitfaden der Versuchsplanung wurde. Im folgenden wollen wir versuchen, die in diesem Bereich bisher angesammelten Teilergebnisse zu einer für die weitere Forschungsarbeit verwertbaren Arbeitshypothese zu synthetisieren.

Abb. 1 zeigt schematisch die Schwankungen des Sexualhormonspiegels des normalen Östruszyklus bzw. der Pseudograviditätsperiode von Ratten. In bezug auf zwei Zyklus- bzw. Pseudograviditätsperioden haben wir in der Abbildung die unseren heutigen Kenntnissen entsprechenden verschiedenen Gonadotrophin-Synergismen angegeben. In diesen Rahmen versuchen wir die heute bereits bekannten bzw. vorausgesetzten verschiedenen hypothalamischen Stimulations- bzw. Hemmungsimpulse einzufügen, deren Zusammenhang mit der hervorruhenden Sexualhormonkorrelation von der Abbildung abgelesen werden kann.

Die intensive Follikelentwicklung (follikuläre Phase), während welcher der Östrogenspiegel im Blut verhältnismäßig rasch steigt und der Progesteronspiegel sinkt, beginnt in der späten Diöstrusphase und geht in der Proöstrus- und ganz frühen Östrusphase vor sich. Die Senkung des Progesteronspiegels beruht offensichtlich auf dem Aufhören der LTH-Sekretion der Adenohypophyse und auf der Gelbkörperinvolution (»Luteolyse«), während die Erhöhung des Blutöstrogenspiegels nach unseren heutigen Kenntnissen vom Synergismus

der zunehmenden FSH-Sekretion + minimalen LH-Abgabe hervorgerufen wird [13].

Am Ende der frühen Östrusphase (10–12 Stunden nach dem Erscheinen der ersten verhornten Epithelzellen im Scheidenabstrich) findet der zentrale Vorgang des Zyklus, die Ovulation und die Entstehung der neuen Gelbkörper aus den gesprungenen Follikeln, die Luteinisierung, statt. Diese Erscheinungen werden vom Synergismus großer FSH- + LH-Mengen ausgelöst. In diesem Zeitpunkt kommt es demnach plötzlich zur Mobilisation großer LH-Mengen aus der Hypophyse [42]. HARRIS und JACOBSON [26, 27, 28, 29, 30] bzw. MARKEE, EVERETT und SAWYER [7, 9, 10, 11, 35, 40] wiesen nach, daß hier der initiale Faktor zweifellos ein hypothalamischer LH-mobilisierender Impuls sei, in dessen Zustandekommen jedoch unserer Ansicht nach dem Synergismus einer größeren Östrogen- und verhältnismäßig geringen Progesteronmenge oder einfach dem hohen Östrogen- bzw. (viel Östrogen + wenig Progesteron =)

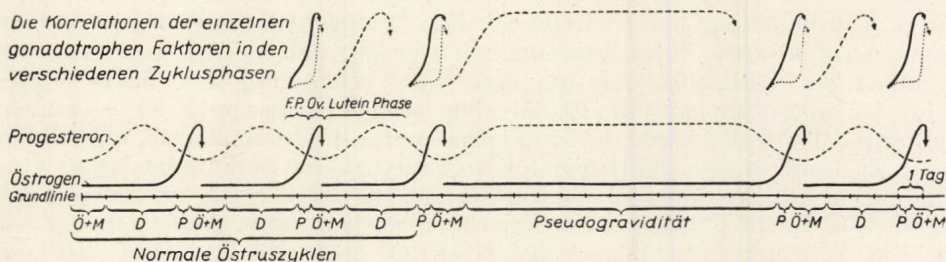


Abb. 1. Das Schema veranschaulicht die Schwankungen des Blutspiegels der Ovarialhormone bzw. die diese auslösende Gonadotrophinsynergismen in den normalen Östruszyklen bzw. Pseudograviditätsperioden der Ratte. Anstieg oder Absinken der Linien bedeutet Erhöhung oder Verringerung der Sekretion des entsprechenden Hormons an. — In der oberen Reihe bedeutet — = FSH, = LH, --- = LTH. Unten: FP = folliculäre Phase, Ö = Östrus, M = Metaöstrus, D = Diöstrus.

hohen Sexualsteroidspiegel im Blut die entscheidende Rolle zukommt [3, 4, 36, 42]. Die Bedeutung des hohen Sexualsteroidspiegels ergibt sich am deutlichsten aus der Beobachtung EVERETTS [7], daß der 5tägige Östruszyklus der Albinoratte, wenn man am 2. Tage des Diöstrus Progesteron verabreicht, auf 4 Tage verkürzt, d. h. die die Ovulation hervorrufoende intensive LH-Mobilisierung um 24 Stunden vorverlegt werden kann. Diese Progesteronwirkung wird jedoch durch gleichzeitige Anwendung von Dibenamin oder Atropin gehemmt [10]. Unserer Auffassung nach wird das in der Hypophyse gespeicherte LH, von dem ohne die erwähnten speziellen Nervenstimuli parallel mit der FSH-Sekretion nur sehr wenig sezerniert wird, durch diesen hypothalamischen LH-mobilisierenden Impuls gleichsam entleert. Nach der Ovulation hört aber auch die FSH-Sekretion jäh auf oder nimmt stark ab, was aus dem Fehlen intensiverer Follikelreifung im Ovarium und der starken Senkung des Östrogenspiegels im Blut hervorgeht. Diese Hemmung der FSH-Sekretion beruht gleichfalls auf einem hypothalamischen, jedoch hemmend wirkenden neuralen Prozeß, der über die im vorderen Hypothalamusabschnitt anwesenden Nerven-elemente durch die Erhöhung des Blutöstrogenspiegels ausgelöst wird [3, 4, 42]. Wir haben nämlich nachgewiesen, daß die nach Erhöhung des Blutfollikelhormonspiegels eintretende Hemmung der FSH-Sekretion ausbleibt oder stark

beeinträchtigt ist, wenn die im vorderen Hypothalamusteil in der Umgebung der paraventriculären Kerne bzw. ventral von diesen Kernen gelegene Gehirnregion elektrolytisch lädiert wird [15, 16, 17, 18]. Daß es sich hier wirklich um zwei funktionell verschiedene (LH-mobilisierende bzw. die FSH-Sekretion hemmende) Nervelemente handelt, ergibt sich auch aus den Resultaten unserer später beschriebenen Läsionsversuche [19].

Das ovariale Charakteristikum des frühen und mittleren Diöstrus ist die Gelbkörperfunktion (Luteinphase). Dementsprechend erreichen die Progesteronsekretion und der Progesteronblutspiegel in dieser Periode ihren Höhepunkt, der durch die intensive LTH-Sekretion der Hypophyse gewährleistet wird. Im Zusammenhang mit der LTH-Sekretion gibt es heute noch viele offene Fragen, so daß wir auf Hypothesen angewiesen sind. Existiert ein besonderer LTH-mobilisierender Impuls? Aus zahlreichen Angaben scheint hervorzugehen, daß dieselben Faktoren, welche die FSH- + LH-Sekretion hemmen, gleichzeitig die LTH-Sekretion stimulieren. Auf Grund der bekannten Tatsache, daß durch Verabreichung einer entsprechenden Östrogenmenge Pseudogravidität hervorgerufen wird, kann angenommen werden, daß es sich beim Ingangkommen der LTH-Sekretion um eine durch Hemmung der FSH- + LH-Sekretion ausgelöste indirekte Erscheinung handelt. EVERETT [8, 39] wies nach, daß durch Transplantation der Hypophyse unter die Nierenkapsel, d. h. durch einen Zustand, in dem die Hypophyse in Ermangelung hypothalamischer Verbindungen und Wirkungen nicht imstande ist, FSH + LH zu sezernieren, regelmäßig Pseudogravidität hervorgerufen werden kann. Andererseits spricht die sog. verzögerte Pseudograviditätsreaktion gegen die Annahme, daß die Hemmung der FSH- + LH-Sekretion der indirekte Reiz der LTH-Sekretion sei. Die elektrische Reizung des Cervix uteri im Diöstrus führt nämlich oft erst einige Tage nach der nächsten Ovulation zur Pseudogravidität.

Offen ist auch das Problem der Hemmung der LTH-Sekretion. Auf Grund obiger Ausführungen wäre anzunehmen, daß ihr indirekter Reiz das Ingangkommen der FSH- + minimalen LH-Sekretion sei, das vom niedrigen Östrogen- und sinkenden Progesteronspiegel (später Diöstrus) durch Ausschaltung des vom hohen Sexualsteroidspiegel aufrechterhaltenen hypothalamischen Hemmungsprozesses ausgelöst wird. Wahrscheinlich dürfte indessen zur FSH- + minimalen LH-Sekretion neben der Ausschaltung dieses Hemmungsprozesses auch noch irgendein stimulativer hypothalamischer Prozeß erforderlich sein. Das wird am besten durch die ungenügende FSH-Sekretion der transplantierten und stieldurchtrennten Hypophysen bewiesen. Das Fehlen der FSH-Sekretion läßt sich in diesen Fällen kaum mit einer vaskulären Schädigung erklären, da ja die Hypophyse unter diesen Bedingungen genügend LTH zu sezernieren vermag, um die Gelbkörper am Leben zu erhalten [8, 39, 25]. Andererseits ist nach den Feststellungen von NIKITOVITCH—WIENER und EVERETT [38] die in die Niere transplantierte Adenohypophyse, wenn sie nach 15—20 Tagen unter die Eminentia mediana retransplantiert wird, imstande FSH und LH in dem zur Aufrechterhaltung des normalen Zyklus nötigen Tempo und in der erforderlichen Menge zu sezernieren.

Die Zyklusstörungen, die im Anschluß an Hypothalamusläsionen in der dorsalen Umgebung der paraventriculären Kerne zur Entwicklung kommen und die durch hochgradige (»pseudograviditätsartige«) Verlängerung der auf den Östrus folgenden Diöstrusperioden gekennzeichnet sind [19], bieten keine Stütze für die Auffassung, daß die durch den niedrigen Östrogenspiegel veran-

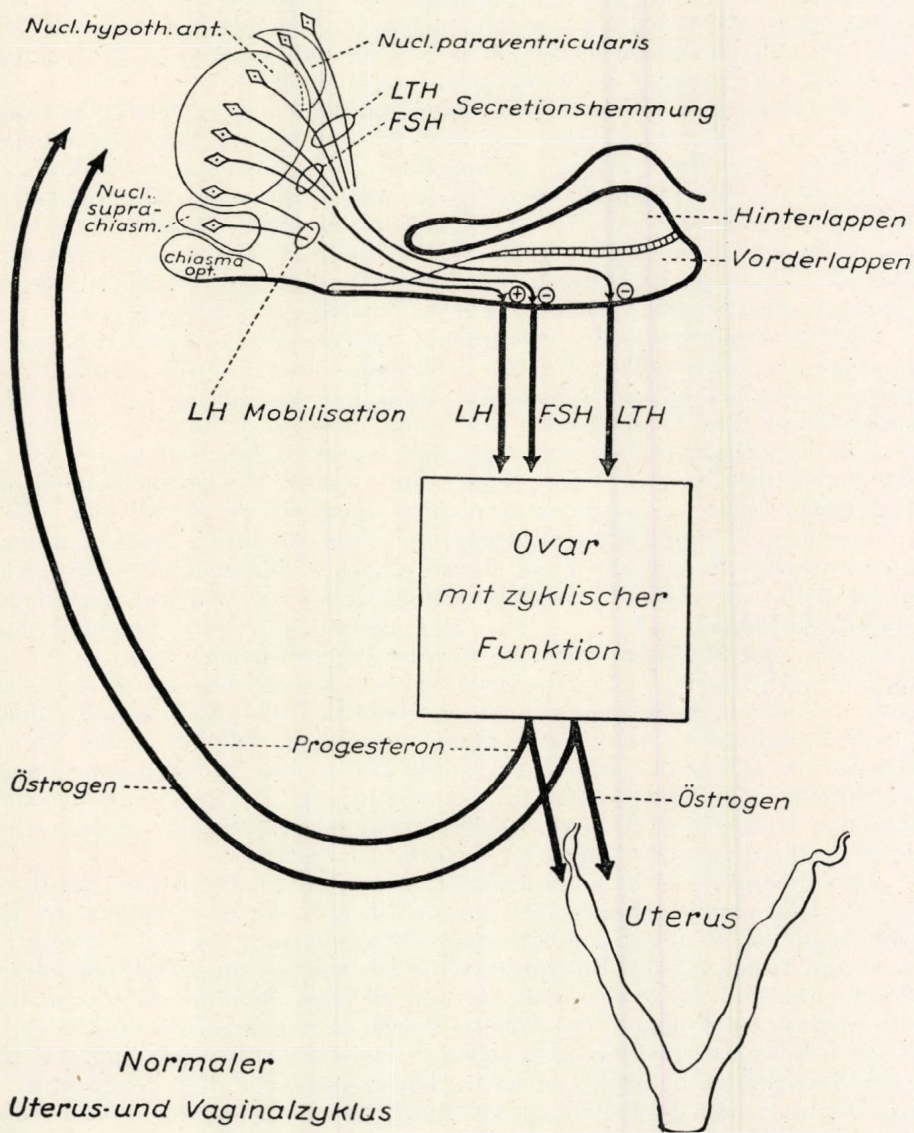


Abb. 2. Das Bild zeigt schematisch den auf der Sexualhormonrückwirkung beruhenden Regulationsmechanismus der gonadotropen Adenohypophysenfunktion bei normaler Ovarienfunktion. Die Ausmaße, zeitlichen Veränderungen bzw. Synergismen der Sekretion der verschiedenen gonadotropen Faktoren in den einzelnen Zyklusphasen sind in Schema nicht wiedergegeben. — Die fortlaufenden Linien zeigen die vorhandenen, die gestrichelten Linien die fehlenden (neuralen oder hormonalen), die Zeichen + bzw. — die stimulierenden bzw. hemmenden Wirkungen auf die Adenohypophyse an. — Die gleiche Stärke der die Gonadotrophine symbolisierenden Pfeile repräsentiert die den normalen Östruszyklus aufrechterhaltende Gonadotrophinaktivität.

laßte FSH + minimale LH-Sekretion der indirekte Hemmungseffekt der LTH-Sekretion sei. Eher muß man an die Möglichkeit denken, daß in der Umgebung der paraventriculären Kerne, vor allem dorsal, Nervenelemente anwesend sind welche die LTH-Sekretion in irgendeiner Hormonkorrelation (z. B. Synergismus von wenig Östrogen + viel Progesteron) hemmen.

Auf Grund der beschriebenen Versuchsergebnisse und Gedankengänge gelangten wir zu der Hypothese, daß auch bei den nach vorderen Hypothalamusläsionen zur Entwicklung kommenden verschiedenen Krankheitsbildern [15, 19] die Störungen des »feed back«-Mechanismus der Sexualhormone eine entscheidende Rolle spielen. Im folgenden versuchen wir, diese Hypothese an Hand einiger schematischer Abbildungen zu demonstrieren. Es dürfte überflüssig sein, besonders zu betonen, daß es sich bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nur um eine vorläufige Arbeitshypothese handeln kann.

Abb. 2 veranschaulicht, grob schematisierend, die hormonalen neuronalen Wirkungen am *intakten* Tier. Um die Verhältnisse nicht überflüssigerweise zu komplizieren haben wir das Problem des Impulsübertragungsmechanismus vom Hypothalamus zum Vorderlappen unberücksichtigt gelassen. Die Neuronen, welche die hypothalamischen Nervenprozesse representieren, setzen sich jedoch nicht unmittelbar bis zum Vorderlappen fort, womit wir den im Bereich des Portalgefäßsystems vor sich gehenden neurohumoralen [26, 28, 29] oder neurosekretorischen [1] Impulsübertragungsprozeß zum Ausdruck bringen wollen. Ein wesentlicher Mangel dieser und der folgenden Abbildungen besteht darin, daß wir weder die zeitliche Aufeinanderfolge (oder die Gleichzeitigkeit) der neuronalen Wirkungen noch die teils synergistischen, teils antagonistischen Effekte der verschiedenen Hormone darzustellen vermögen, wie wir dies in Abb. 1 versucht haben. Im Zusammenhang mit diesen Schemata sei noch bemerkt, daß die ausgezogenen Linien vorhandene, die gestrichelten Linien fehlende neurale oder hormonale Wirkungen anzeigen. Die Stärke der Linien entspricht der Intensität des auf den Vorderlappen einwirkenden neurohumoralen Effektes, allerdings deuten sie oft nicht so sehr die Menge, als die Zeitdauer einer Hormonsekretion an, welche erhöht oder verringert die Intensität ihrer Wirkung dementsprechend zu beeinflussen vermag.

Im vorderen Hypothalamusabschnitt setzen wir 3 verschiedene, auf Erhöhung des Blutsexualhormonspiegels empfindliche Strukturen voraus. In den Schemata stellen wir diese Strukturen mit 7 Neuronen dar, von denen die untersten die auf Erhöhung des Blutöstrogenspiegels eintretende *LH-Mobilisierung* auslösen, während die 3 mittleren auf den gleichen Reiz die *FSH-Sekretion* des Vorderlappens hemmen. Die 3 obersten Neuronen symbolisieren jene hypothetischen Nervenstrukturen, über welche — unserer Auffassung nach — eine gewisse Sexualhormonkorrelation (z. B. Synergismus von viel Progesteron + wenig Östrogen oder die Erhöhung des Blutprogesteronspiegels) die *LTH-Sekretion* der Adenohypophyse *hemmt*. (Später werden wir auf die Versuchsergebnisse zurückkehren, welche die Möglichkeit des Vorhandenseins derartiger LTH-Sekretion hemmender Strukturen ergaben.)

Abb. 3 gibt den Wirkungsmechanismus der »*ventralen*« vorderen Hypothalamusläsionen wieder. Das Läsionsgebiet liegt unmittelbar über dem Chiasma zu beiden Seiten der Mittellinie. Gewöhnlich ist auch das Chiasma selbst destruiert. Sich in dorsokaudaler Richtung allmählich verschmälernd, erreicht der Läsionsbereich gewöhnlich das vordere Niveau der paraventriculären Kerne, doch ist höchstens der vordere Teil dieser Kerne lädiert [19]. Durch die

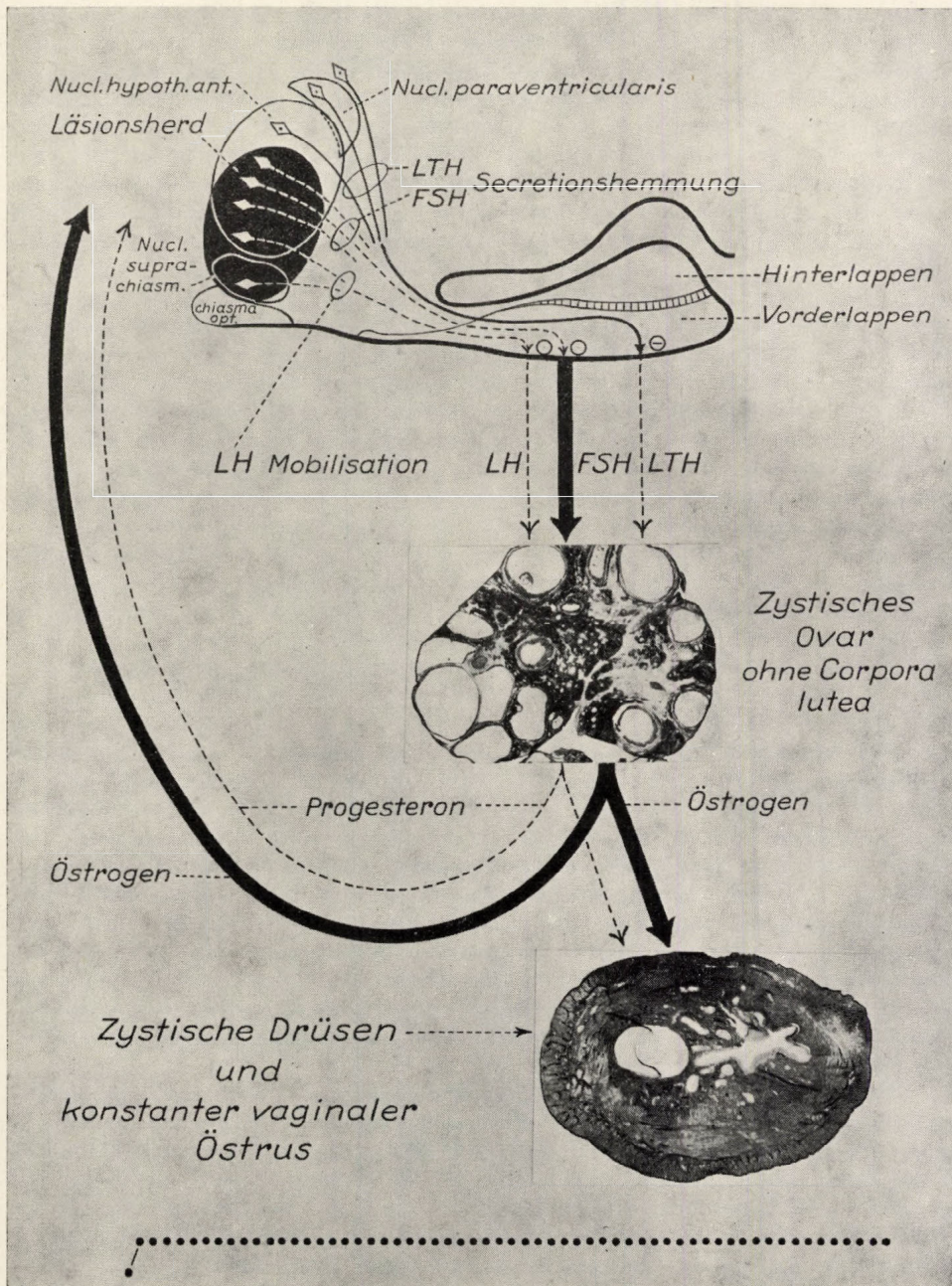


Abb. 3. Erklärung des »konstanten Östruseffektes« mit vollständiger Ausschaltung der zur LH-Mobilisation und Hemmung der FSH-Sekretion nötigen Nervelemente, die zur Entwicklung eines gelbkörperfreien »zystischen« Ovariums bzw. zur zystischen Erweiterung der Uterusdrüsen führt. Die sehr dicken FSH- und Östrogen-Pfeile zeigen die kontinuierliche Sekretion und Wirkung dieser Hormone an.

Läsion wurden die zur LH-Mobilisation und FSH-Sekretionshemmung nötigen Nervelemente zerstört. Die vorhandene Östrogenrückwirkung ist demnach nicht imstande, die zur Ovulation und Luteinisation erforderliche größere LH-Menge rasch zu mobilisieren, so daß kein Follikelsprung und deshalb auch keine Luteinisation auftreten, d. h. es im Ovarium keine Gelbkörper gibt und keine Progesteronsekretion stattfinden wird. Die Adenohypophyse sezerniert, wie aus der normalen interstitiellen Drüsensubstanz [32] und aus der kontinuierlichen Östrogenproduktion [13] geschlossen werden kann, fortlaufend nur eine minimale LH-Menge, doch fehlt die zur Ovulation und Luteinisierung benötigte LH-Mobilisation. In Ermangelung der notwendigen hypothalamischen Strukturen vermag die Östrogenrückwirkung auch die FSH-Sekretion nicht zu hemmen, diese geht daher kontinuierlich vor sich und gewährleistet die fortlaufende Follikelreifung und — im Synergismus mit minimalem LH — die weitere Östrogenproduktion, die bei Ratten den konstanten Vaginalöstrus aufrechterhält bzw. zur zystischen Erweiterung der endometrialen Drüsen führen kann. Bei Kaninchen sahen wir nach derartigen Hypothalamusläsionen sogar die Entwicklung einer der menschlichen völlig gleichenden Hyperplasia glandularis cystica endometrii [14]. Im Anschluß an Gehirnläsionen dieses Typs beobachteten wir an Ratten auch Vergrößerung der Adenohypophyse bei 3—4 Monate andauerndem konstantem Vaginalöstrus und zystischem Ovarialbefund [20]. Nachdem es bei intakten Ratten unter kontinuierlicher Östrogenwirkung bekanntlich einerseits zur Vergrößerung der Hypophyse [2], andererseits aber zur Hemmung der Gonadotrophinsekretion kommt, müssen wir an die Möglichkeit denken, daß einzelne auf Östrogenwirkung eintretende Gewebsreaktionen der Hypophyse, z. B. die Vergrößerung der Drüse, durch eine unmittelbare Hypophysenwirkung bedingt sind, während es sich bei der Hemmung der FSH-Sekretion um einen über die angenommenen hypothalamischen Strukturen ausgelösten Effekt handelt. FORTIER und Mitarbeiter [28] beobachteten, daß die Hemmungswirkung der Stilböstrolinjektionen auf die Gonadotrophinsekretion durch Hypophysenstioldurchtrennung behoben wird. Im übrigen ergibt sich die experimentelle Tatsache, wonach ein Hemmungsmechanismus der FSH-Sekretion auch durch die im vorderen Hypothalamusabschnitt ventral angelegten Läsionsherde mehr oder minder ausgeschaltet wird, auch aus den Ergebnissen von DONOVAN und VAN DER WERFF TEN BOSCH [5, 6]. Einerseits stellten sie fest, daß der winterliche Anöstrus des Frettchens auf Wirkung derartiger Läsionen von Östrus abgelöst wird, andererseits beobachteten sie an Ratten auf Wirkung ventraler vorderer Hypothalamusläsionen frühere Geschlechtsreife.

Bei dem in der Abbildung dargestellten Läsionstypus sind die unsererseits vorausgesetzten, LTH-Sekretion hemmenden Nervelemente unversehrt. Es kann daher angenommen werden, daß die kontinuierliche Östrogenrückwirkung die LTH-Sekretion hemmt, deren Fehlen die Tatsache erklären würde, daß wir bei derartigen Läsionen — im Gegensatz zu den im Ovarium der hypophysektomierten oder stioldurchtrennten Ratte [42, 25] oft vorkommenden persistenten Corpora lutea — niemals persistente Gelbkörper antreffen.

Ausgedehntere *dorsale* Läsionen im vorderen Hypothalamus verursachen eine der vorigen entgegengesetzte vaginale Zyklusstörung: auf kurze Östren folgen stark verlängerte Diöstrusperioden, und in den Ovarien finden sich neben normal entwickelten Follikeln viel Gelbkörper. Diesen typischen Symptomen-Komplex sahen wir indessen nur in Fällen, in denen sich die ausge-

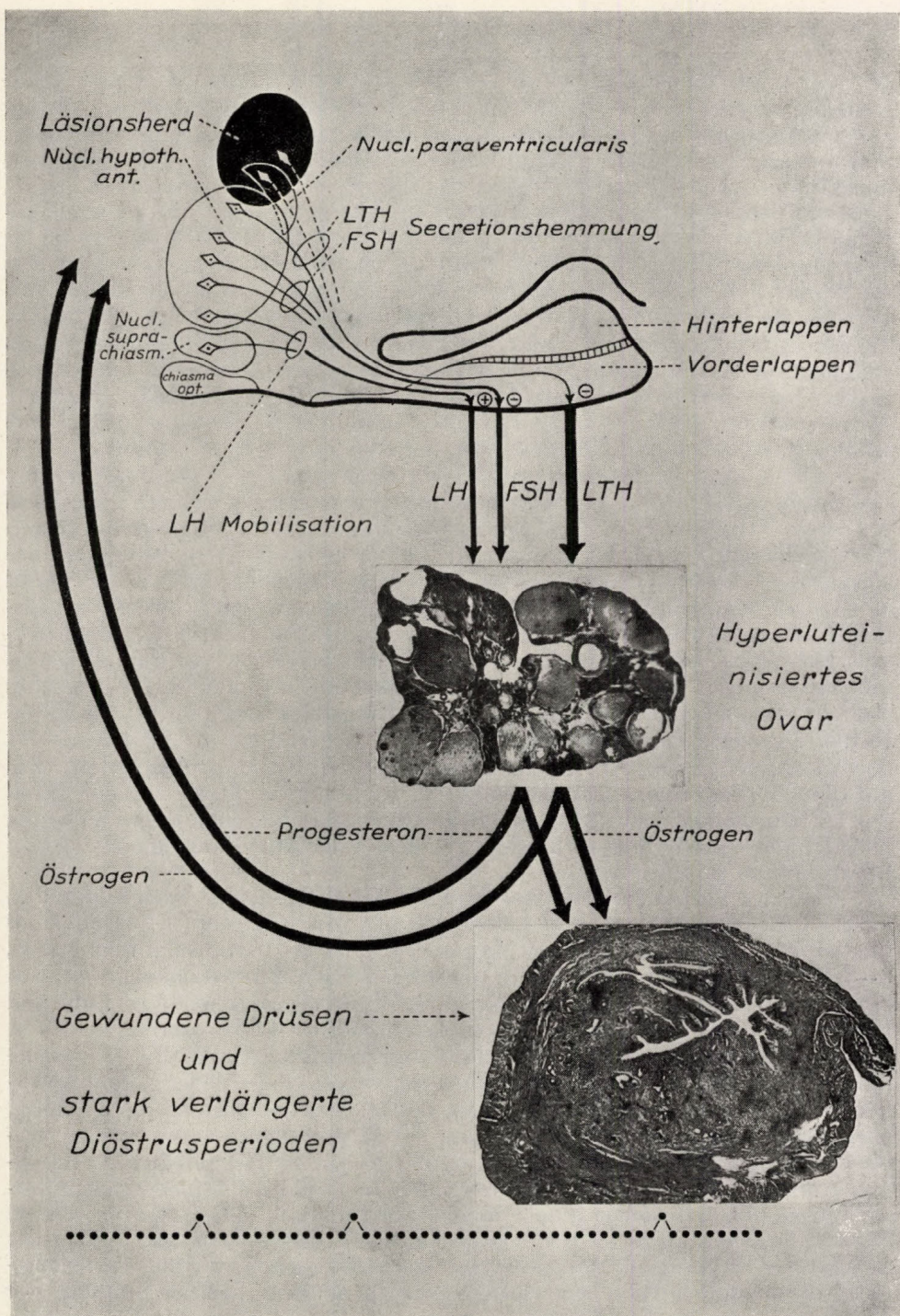


Abb. 4. Erklärung des Effektes mit »hyperluteinisiertem Ovarium« und Verlängerung der Diöstrusperioden. Infolge der ganz ventralen Lage der erforderlichen Nervelemente bleibt die LH-Mobilisierung erhalten, aber auf Grund der Ausschaltung der zur Hemmung der LTH-Sekretion nötigen hypothalamischen Strukturen ist die LTH-Sekretion trotz der Rückwirkung der Sexualhormone verlängert, was durch die Dicke des LTH-Pfeiles angezeigt wird.

Die Mikrophotogramme wurden von Rattenorganen aufgenommen und etwa 20-fach vergrößert.

dehnte Läsion unmittelbar dorsal von den paraventriculären Kernen befand. Reichten die Läsionen — wie auf der vorigen Abbildung dargestellt — ganz bis zum Chiasma bzw. bis zur Gehirnbasis, so war keine Luteinisierung vorhanden, und es kam das typische Bild des mit zystischem Ovarium einhergehenden konstanten Östrus zustande. Waren die Läsionsherde kleiner bzw. lagen sie zwischen den beiden erwähnten äußersten Grenzen, so trat keines dieser typischen Bilder in Erscheinung, sondern der vaginale Zyklusverlauf wies entweder östrisches oder diöstrisches Übergewicht auf, je nachdem, ob sich die Läsionen im vorderen Hypothalamus mehr ventral oder mehr dorsal befanden [19]. Daraus folgerten wir, daß in diesem Hypothalamusabschnitt am ventralsten die zur LH-Mobilisierung, weiter oben, d. h. dorsaler und in größerer Ausdehnung, die zur Hemmung der FSH-Sekretion erforderlichen Nervelemente liegen. Ganz oben — zum Teil bereits dorsal von den paraventriculären Kernen — müßten Nervelemente anwesend sein, über welche eine gewisse hormonale Korrelation die LTH-Sekretion der Adenohypophyse hemmt.

Abb. 4 zeigt schematisch diesen Wirkungsmechanismus der dorsalen vorderen Hypothalamusläsionen. Im Sinne der vorangegangenen Ausführungen ist in diesem Fall der größere Teil der zur Hemmung der LTH-Sekretion nötigen Nervelemente zugrunde gegangen, so daß der vorausgesetzte Sexualhormonspiegel die LTH-Sekretion über die erhalten gebliebenen wenigen derartigen Strukturen (die Abbildung enthält 1 intakt gebliebenes LTH-Sekretion hemmendes Neuron) erheblich langsamer hemmt als bei Tieren mit normalem Zyklus. Da wir aus unserem oben erwähnten Läsionsversuch den Schluß ziehen müssen, daß sich die die FSH- und LTH-Sekretion hemmenden Gebiete zum Teil, hauptsächlich in der unmittelbaren Umgebung der paraventriculären Kerne, überdecken, kann angenommen werden, daß auch die FSH-Aktivität der Adenohypophyse, mit dem Normalzustand verglichen, prolongiert ist. Die auf diese Weise prolongierte Sexualhormonwirkung (hauptsächlich der durch das LTH prolongierte Progesteroneffekt) würde bei Läsionen dieses Typs die Diöstrusphase des Zyklus verlängern und den in der Abbildung demonstrierten Uterusbefund produzieren.

Auf das Vorhandensein eines die LTH-Sekretion hemmenden hypothalamischen Mechanismus weist die Beobachtung von EVERETT [8, 39] hin, daß die Gelbkörper von Ratten, deren Hypophyse in die Niere transplantiert wurde, 3—4 Monate nach der Operation in funktionsfähigem Zustand blieben. Daraus kann geschlossen werden, daß die ihrer hypothalamischen Verbindungen beraubte Hypophyse noch wochenlang kontinuierlich LTH sezerniert.

Der Mechanismus der Sexualhormonrückwirkung auf die Nervelemente des vorderen Hypothalamus kann auf verschiedene Weise gedeutet werden. Vor allem wäre daran zu denken, daß die Sexualhormone die Tätigkeit peripherer Rezeptoren beeinflussen und der Hypothalamus von diesen peripheren Rezeptoren afferente Impulse empfängt. Jedenfalls kann aus den Ergebnissen unserer am Genitaltrakt durchgeführten früheren Denervationsuntersuchungen [14] als sicher angenommen werden, daß solche Rezeptoren im Bereich des Genitaltraktes nicht anwesend sind. Unter Berücksichtigung der in letzter Zeit im Zentralnervensystem nachgewiesenen zahlreichen Chemo-rezeptorregionen müssen wir viel eher daran denken, daß die Impulse der Veränderungen des Sexualhormonblutspiegels von Strukturen des Zentralnervensystems ausgehen. In Analogie zu den von VERNEY [43] nachgewiesenen hypothalamischen Osmorezeptoren dürfte am wahrscheinlichsten sein, daß die

an der Regulation der gonadotropen Funktionen teilnehmenden Nervelemente selber auf die Sexualhormone unmittelbar reagieren und sich die Funktion dieser Nervelemente den Veränderungen der Sexualhormonblutkonzentration anpaßt.

Für diese Hypothese lassen sich mehrere Argumente anführen:

1. Die reichliche Blutversorgung der fraglichen Gehirnregion. Der Nucleus paraventricularis und supraopticus liegt z. B. in einem so mächtigen »Kapillarbett«, daß im ganzen Zentralnervensystem lediglich die Vaskularisation ihres Gebietes die der sonst am besten mit Blut versorgten Gehirnrinde übertrifft.

2. Nach GARCIA und FERREIRA [24] übt eine große Follikelhormondosis hemmende und degenerative Wirkung unter den Hypothalamuskernen besonders auf die Zellen des Nucleus supraopticus und paraventricularis aus. FALK [12] sowie HERTL [31] aber beobachteten im Anschluß an den normalen Östruszyklus Kernvolumenveränderungen in den Nervenzellen verschiedener, besonders aber vorderer hypothalamischer Kerne. Zum Diöstrusstadium als Grundlage ins Verhältnis gesetzt, sah FALK die größten Kernvolumenveränderungen im Nucleus paraventricularis und ventromedialis.

Aus diesem Grunde untersuchten wir die Frage nach einer ganz neuartigen Versuchsmethode [23]. Wir schnitten aus dem Rattenovarium ein ganz kleines Stückchen heraus, implantierten es ventral von den paraventrikulären Kernen in den Hypothalamus und stellten fest, daß das Uterusgewicht, vor allem aber die Differenz zwischen dem östrischen und diöstrischen Uterusgewicht, gegenüber dem der intakten oder Kontrollversuchstiere wesentlich verringert war; bei den Kontrolltieren hatten wir ein Stückchen Lebergewebe in die Umgebung der paraventrikulären Kerne oder ein Stückchen Ovariumgewebe in eine hintere Hypothalamusregion, ja auch direkt in den Hypophysenvorderlappen transplantiert. Dieser einfache Versuch zeigte klar, daß die von dem kleinen Ovariumstückchen (gewöhnlich 2—3 in Entwicklung begriffene Follikel und etwas interstitielle Drüsensubstanz) sezernierte minimale Follikelhormonmenge — die, in den allgemeinen Kreislauf gelangt, völlig wirkungslos geblieben wäre — beträchtliche FSH-Sekretionshemmung auslöste, indem sie auf die in ihrer Umgebung befindlichen Nervelemente *unmittelbar* einwirkte. Daraus mußten wir die Schlußfolgerung ziehen, daß einzelne im vorderen Hypothalamusabschnitt anwesende Nervelemente zumindest auf das Follikelhormon unmittelbar reagieren, und zwar vermutlich bereits auf ganz geringe Mengen in der physiologischen Größenordnung.

Die bekannte Tatsache hingegen, daß auch mit Testosteronverabreichung durch Hemmung der gonadotropen Aktivität des Vorderlappens die Atrophie des Ovariums hervorgerufen werden kann, ermöglichte die Untersuchung der Hormonspezifität der fraglichen Nervelemente. Den sog. LIPSCHÜTZ-Effekt vermag man nämlich bei kastrierten Tieren, in deren Milz Ovarium transplantiert wurde [34], durch Testosterongaben ebenfalls vollkommen zu hemmen, so daß das Transplantat in den meisten Fällen zugrunde geht und resorbiert wird [21]. Als wir jedoch zum selben Versuch Tiere mit lädiertem vorderem Hypothalamus verwendeten, blieb nicht nur das Transplantat in 95% der Fälle am Leben, sondern in einem beträchtlichen Prozentsatz beobachteten wir auch normale Follikelreifung und Gelbkörperbildung; letztere kam ohne Läsion des vorderen Hypothalamus bei keinem einzigen Tier vor [22]. Aus diesen Beobachtungen geht eindeutig hervor, daß auch Testosteron ohne diese

Intaktheit der im vorderen Hypothalamus anwesenden Nervenelemente nicht imstande ist, die gonadotrophe Aktivität des Vorderlappens zu hemmen. Hieraus aber gelangten wir zu der Schlußfolgerung, daß die fraglichen Nervenelemente nicht nur speziell auf Follikelhormon, sondern auf die Sexualsteroiden im allgemeinen reagieren.

LITERATUR

1. BENOIT, J., ASSENMACHER, I. (1953) Rapport entre la stimulation sexuelle préhypophysaire et la neurosécrétion chez l'oiseau. *Arch. d'anat. micr. et morph. exp.*, **42**, 334—386.
2. BURROWS, H. (1949), Biological actions of sex hormones. Cambridge, University Press.
3. BYRNES, W. W., MEYER, R. K. (1951) The inhibition of gonadotrophic hormone secretion by physiological doses of estrogen. *Endocrinology*, **48**, 133—136.
4. BYRNES, W. W., MEYER, R. K. (1951) Effect of physiological amounts of estrogen on the secretion of follicle stimulating and luteinizing hormones. *Endocrinology*, **49**, 449—460.
5. DONOVAN, B. R., VAN DER WERFF TEN BOSCH, J. J. (1956) Oestrus in winter following hypothalamic lesions in the ferret. *J. Physiol.*, **132**, 57—58.
6. DONOVAN, B. T., VAN DER WERFF TEN BOSCH, J. J. (1956) Precocious puberty in rats with hypothalamic lesions. *Nature*, **178**, 745.
7. EVERETT, J. W. (1948) Progesterone and estrogen in the experimental control of ovulation time and other features of the estrous cycle in the rat. *Endocrinology*, **43**, 389—405.
8. EVERETT, J. W. (1956) Functional corpora lutea maintained for months by autografts of rat hypophyses. *Endocrinology*, **58**, 786—796.
9. EVERETT, J. W., SAWYER, C. H., MARKEE, J. F. (1949) A neurogenic timing factor in control of the ovulatory discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. *Endocrinology*, **44**, 234—250.
10. EVERETT, J. W., SAWYER, C. H. (1949) A neural timing factor in the mechanism by which progesterone advances ovulation in the cyclic rat. *Endocrinology*, **45**, 581—595.
11. EVERETT, J. W., SAWYER, C. H. (1950) A 24-hour periodicity in the „LH-release apparatus” of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology*, **47**, 198—218.
12. FALK, G. (1954), Zur Frage eines nervösen Sexualcentrums bei der Ratte. Med. Dissert. Marburg Lahn.
13. FEVOLD, H. L. (1941) Synergism of the follicle stimulating and luteinizing hormones in producing estrogen secretion. *Endocrinology*, **28**, 33—36.
14. FLERKÓ, B. (1953) Einfluß experimenteller Hypothalamusläsionen auf die Funktion des Sekretionsapparates im weiblichen Genitaltrakt. *Acta Morph. Hung.*, **3**, 65—86.
15. FLERKÓ, B. (1954) Zur hypothalamischen Steuerung der gonadotrophen Funktion der Hypophyse. *Acta Morph. Hung.*, **4**, 475—492.
16. FLERKÓ, B. (1956) Die Rolle hypothalamischer Strukturen bei der Hemmungswirkung des erhöhten Östrogenblutspiegels auf die Gonadotrophinsekretion. *Acta Physiol. Hung.*, **9**, Suppl. 17—18.
17. FLERKÓ, B. (1957) Einfluß experimenteller Hypothalamusläsion auf die durch Follikelhormon indirekt hervorgerufene Hemmung der Luteinisation. *Endokrinologie*, **34**, 202—208.
18. FLERKÓ, B. (1957) Le rôle des structures hypothalamiques dans l'action inhibitrice de la folliculine sur la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante. *Arch. d'anat. micr. et morph. exper.*, **46**, 159—172.
19. FLERKÓ, B., FLERKÓ—BÁRDOS, V. (1959) Zwei verschiedene Gonadeffekte der vorderen Hypothalamusläsionen. *Acta Neuroveg.*, **20**, 248—262.
20. FLERKÓ, B., FLERKÓ—BÁRDOS, V. (1960) Pituitary hypertrophy after anterior hypothalamic lesion. *Acta endocrinol.* (Erscheint demnächst.)
21. FLERKÓ, B., ILLEI, G. (1957) Auf die Verabreichung der Gonadhormone eintretende Gewebsreaktionen von intralinalen Ovarialtransplantaten in kastrierten Ratten. *Acta Morph. Hung.*, **7**, 377—395.

22. FLERKÓ, B., ILLEI, G. (1957) Zur Frage nach der Spezifität des Einflusses von Sexualsteroiden auf hypothalamische Nervenstrukturen. *Endokrinologie*, **35**, 123—127.
23. FLERKÓ, B., SZENTÁGOTHAJ, J. (1957) Oestrogen sensitive nervous structures in the hypothalamus. *Acta Endocrinol.*, **26**, 121—127.
24. GARCIA, A. J., FERREIRA, C. A. (1954) Cytometry of the hypothalamus after large doses of estrogen. *Acta neuroveg.*, **8**, 283—286.
25. GREEP, R. O., BARNETT, R. J. (1951) The effect of pituitary stalk-section on the reproductive organs of female rats. *Endocrinology*, **49**, 172—183.
26. HARRIS, G. W., (1948) Neural control of the pituitary gland. *Phys. Rev.*, **28**, 139—179.
27. HARRIS, G. W. (1948) Electrical stimulation of the hypothalamus and the mechanism of neural control of the adenohypophysis. *J. Physiol.*, **107**, 418—429.
28. HARRIS, G. W. (1955) The function of the pituitary stalk. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **97**, 358—375.
29. HARRIS, G. W. (1955), Neural control of the pituitary gland. Monographs of the Physiological Society, E. Arnold.
30. HARRIS, G. W., JACOBSON, D. (1952) Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proc. Roy. Soc. London B.*, **139**, 263—276.
31. HERTL, M. (1955) Das Verhalten einiger Hypothalamuskern der weißen Maus während verschiedener Entwicklungs- und Funktionsphasen des weiblichen Genitalapparates. *Z. Zellforsch.*, **42**, 481—507.
32. HILLARP, N. A. (1949) Studies on the localisation of hypothalamic centres controlling the gonadotrophic function of the hypophysis. *Acta endocrinol.*, **2**, 11—23.
33. HOHLWEG, W., JUNKMANN, K. (1932) Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.*, **11**, 321—323.
34. LIPSCHÜTZ, A. (1946) Study of the gonadotropic activity of the hypophysis in situ. *Nature*, **157**, 551.
35. MARKE, J. E., SAWYER, C. H., HOLLINSHEAD, W. H. (1946) Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation in the rabbit. *Endocrinology*, **38**, 345—357.
36. MERCKEL, C., NELSON, W. O. (1940) The relation of the estrogenic hormone to the formation and maintenance of corpora lutea in mature and immature rats. *Anat. Rec.*, **76**, 391—409.
37. MOORE, C. R., PRICE, D. (1932) Gonad hormone functions and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Amer. J. Anat.*, **50**, 13—71.
38. NIKITOVITCH-WINER, M., EVERETT, J. W. (1957) Resumption of gonadotrophic function in pituitary grafts following retransplantation from kidney to median eminence. *Nature*, **180**, 1434—1435.
39. NIKITOVITCH-WINER, W., EVERETT, J. W. (1958) Comparative study of luteotropin secretion by hypophysial autotransplants in the rat. Effects of site and stages of the estrous cycle. *Endocrinology*, **62**, 522—532.
40. SAWYER, C. H., EVERETT, J. W., MARKEE, J. E. (1949) A neural factor in the mechanism by which estrogen induces the release of luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology*, **44**, 218—233.
41. SZENTÁGOTHAJ, J. (1958) Die Rolle diencephaler Mechanismen bei der Rückwirkung von Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Sexualhormonen auf die Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Pathophysiologia Diencephalica*. Springer Verlag, Wien. 560—574.
42. TURNER, C. D. (1955) General Endocrinology. W. B. Saunders Co. Philadelphia—London.
43. VERNEY, R. B. (1949) The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Roy. Soc. London B.*, **135**, 25—106.

EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE BEWEISE DER HYPERGONADOTROPEN FUNKTION DER ADENO- HYPOPHYSE UNTER DER WIRKUNG DER BELASTENDEN NEUROTROPEN REIZE

A. ÁRVAY und L. BALÁZSY

FRAUENKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Zusammenfassung

Es wurde festgestellt, daß die Adenohypophyse auf belastende Nervenreize mit vermehrter Gonadotropinproduktion reagiert. Dies konnte neben den unsererseits früher beschriebenen andersartigen Beweisen in vorliegenden Versuchen durch zytologische und zytochemische Untersuchung des Hypophysenvorderlappens nachgewiesen werden.

Von Largactil wird die Gonadotropfunktion der Adenohypophyse herabgesetzt, jedoch in der angewandten Menge die beschriebene Wirkung der belastenden Nervenreize auf die Hypophyse und die peripheren endokrinen Drüsen nicht ganz aufgehoben.

Nach SELYES [29] Hypothese kommt es auf Stresswirkung bei beiden Geschlechtern zur Atrophie der Gonaden. Die Adenohypophyse reagiert nämlich auf Stresswirkung mit weitgehender Funktionsumstellung, in deren Verlauf die Sekretion der anderen Trophormone, so auch die Gonadotropin-

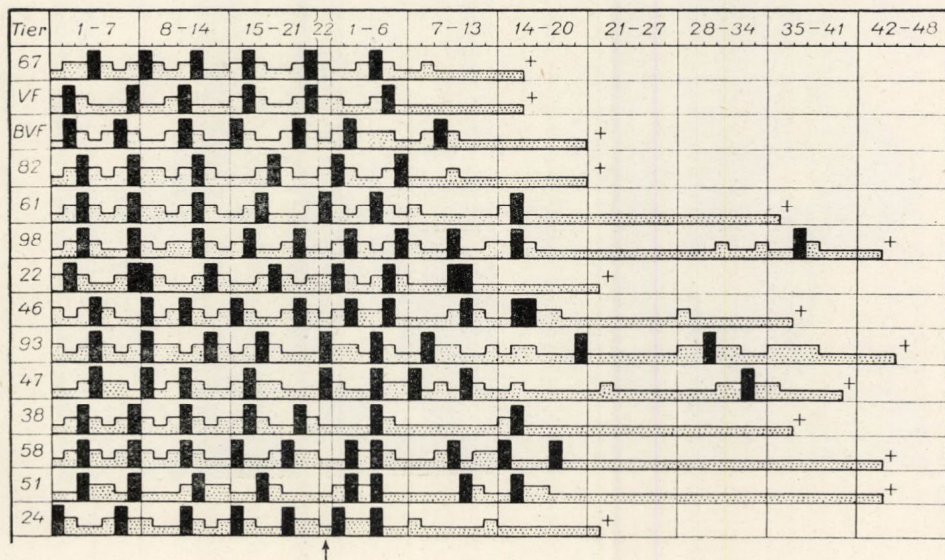


Abb. 1. Wirkung der belastenden Nervenreize auf den Vaginalzyklus. (Schwarzes Viereck = Tag des Östrus; der Pfeil zeigt den Beginn der Anwendung der Belastungsreize an.)

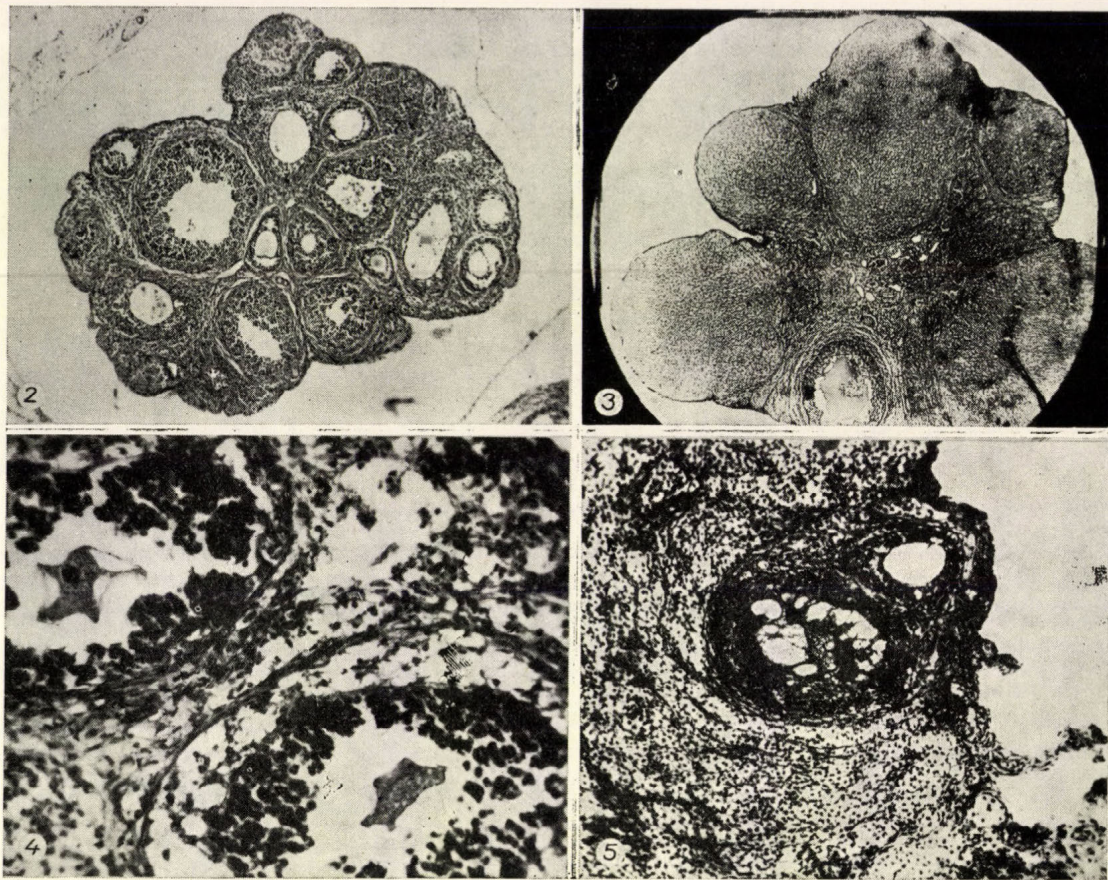


Abb. 2. Ovarium einer den Belastungsreizen 4 Tage ausgesetzten Ratte. (Verstärkte Follikelreifungsprozesse)

Abb. 3. Ovarium einer nach 18tägiger Traumatisierung getöteten Ratte. (Intensive Stroma-Luteinisierung)

Abb. 4. Ovarium einer nach 25tägiger Traumatisierung getöteten Ratte mit Degeneration der Eizelle

Abb. 5. Ovarium ein 30tägiger Traumatisierung getöteten Ratte. (Ausgeprägte Degeneration im Follikel)

produktion, im Interesse der maximalen Corticotrophinerzeugung in den Hintergrund gedrängt wird und abnimmt. Auf diese Weise käme infolge Senkung der Gonadotropinproduktion die Atrophie der Keimdrüsen zustande. Laut STIEVE [31] sind auf Wirkung schwerer psychotraumatischer Situationen auch klinisch im Parenchym der Eierstöcke und Hoden Funktionssenkung nach sich ziehende morphologische Veränderungen zu beobachten.

In einem früheren Versuch [1] haben wir den Effekt der unsererseits angewandten sog. belastenden Nervenreize auf die Funktion und morphologischen Verhältnisse der Ovarien untersucht. Die Wirkung der Belastungsreize auf die Ovarien registrierten wir nach dem Verhalten des Vaginalzyklus, die morphologischen Verhältnisse auf Grund der histologischen Untersuchung der Eierstöcke. Wir stellten fest, daß die Ratten auf Wirkung der unsererseits angewandten neuralen Traumatisierung nach vorübergehender Zyklussteigerung in ein — durch einzelne Östrustage unterbrochenes — dauerhaftes Diöstrusstadium

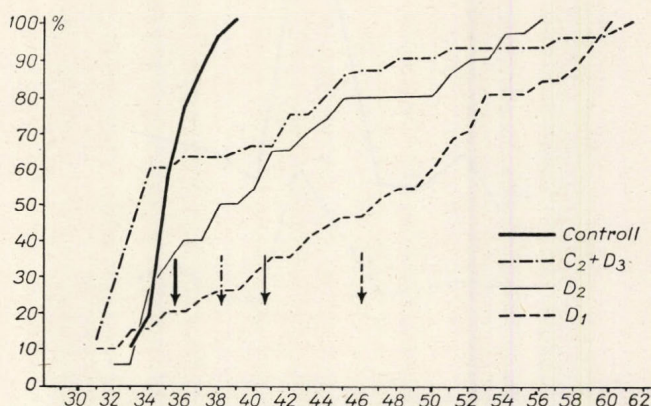


Abb. 6. Wirkung der Belastungsreize auf den Zeitpunkt des Eintritts der Geschlechtsreife. (Bei den Tieren der Gruppe „C₂ + D₃“ begann die Anwendung der Belastungsreize im Alter von 30 Tagen. — An der waagerechten Linie ist das Alter der Tiere in Tagen angegeben, die senkrechte Linie zeigt in %, in welchem Verhältnis sich die Tiere an den einzelnen Lebenstagen bereits in der Pubertät befinden.

versetzt werden (Abb. 1). Diese permanente Diöstrusphase beruht jedoch nicht auf der Stagnation oder Senkung der Ovarialfunktion, sondern ebenso wie die Zyklussteigerung auf einem verstärkten Hormonalzustand. Das geht auch aus dem histologischen Bild der Ovarien hervor. In der Zeit der Zyklussteigerung waren die Follikelreifungsprozesse intensiver (erhöhte FSH-Produktion) (Abb. 2), während wir im Zeitpunkt des dauerhaften Diöstrus mächtige Stroma-Luteinisierung (erhöhten LH-Spiegel) sahen (Abb. 3). (Es sei hier bemerkt, daß darüber hinaus in einem Teil der Follikel ausgeprägte Degeneration (Abb. 4 und 5) und in den die Ovarien versorgenden vegetativen Plexus charakteristische Veränderungen zu beobachten waren.) Beweise für den durch die neuralen Belastungsreize bewirkten Hyperhormonalzustand vermochten wir auch in weiteren Versuchen und klinischen Beobachtungen zu geben [3], in denen wir nachwiesen, daß die Geschlechtsreife bei unseren juvenilen Tieren auf Wirkung der belastenden Nervenreize unter gewissen experimentellen

Bedingungen früher eintrat als bei den Kontrolltieren (Abb. 6). In klinischer Beziehung wiesen wir darauf hin [4], daß in Zeiten, in denen sich schwerere psychotraumatische Situationen auf die Gesamtbevölkerung auswirkten, die Anzahl der Kranken, die uns mit — den Hyperhormonalzustand anzeigenden — positiven funktionellen Blutungsstörungen (glanduläre zystische Hyperplasie) aufsuchten, in unserer Klinik signifikant zunahm (Abb. 7). Im Zusammenhang mit gynäkologischen Operationen vermochten wir nachzuweisen, daß es nach diesen zur Gonadotrophyperfunktion der Adenohypophyse kommt und bei diesen Einwirkungen auf den Organismus auch die erhöhte Gonadotropinproduktion im Abwehrmechanismus eine wesentliche Rolle spielt [27]. In Phosphor-Isotopuntersuchungen [5] stellten wir fest, daß die spezifische Aktivität der Ovarien und Nebennieren durch die belastenden Nervenreize beträchtlich erhöht wird.

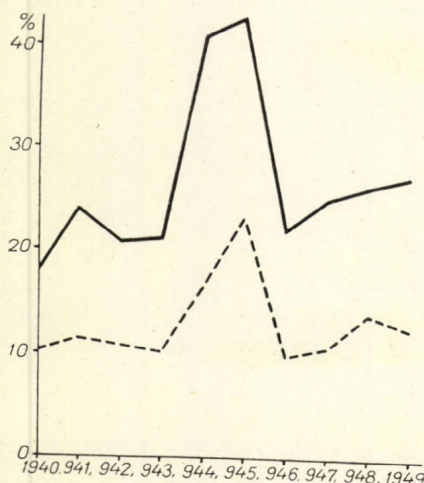


Abb. 7. Verhältnis der in den Jahren 1940–1949 mit hyperöstrogenen Zustand anzeigender Hyperplasia glandularis cystica (fortlaufende Linie) und in der Ätiologie auf neurogene Dominanz hinweisende Blutungsstörungen behandelten Patientinnen (gestrichelte Linie) zu sämtlichen mit Blutungsstörungen aufgenommenen Kranken.

Unsere bisherigen Versuche ergaben demnach — im Gegensatz zur SELYE-schen Konzeption —, daß nach Anwendung der Belastungsreize im Organismus ein Hyperhormonalzustand, die Gonadotropinüberproduktion der Adenohypophyse bzw. die verstärkte endokrine Funktion der Ovarien, eintritt.

Eine ähnliche Wirkung der auf verschiedene Weise in Erscheinung tretenden unspezifischen Schädigungen bestätigen auch die Versuche von MANDL und ZUCKERMAN [26], in denen sie auf Stresswirkung die Gewichtsvermehrung der Nebennieren und Ovarien beobachteten bzw. feststellten, daß sich die Vaginalmembran der in ungewöhnlich kalte Umgebung gebrachten juvenilen Ratten rascher öffnet als die der Kontrollen. Nach KÖRPÁSSY und Mitarbeitern kann bei Gerbsäurestress oder durch die im Salz- und Wasserhaushalt hervorgerufenen Veränderungen bei Ratten auch Gonadotrophyperfunktion zustande kommen. FAZEKAS [16] löste bei Kaninchen mit organischen und anorganischen Ammoniakverbindungen die Graviditätsreaktion aus, die er auf

die verstärkte Gonadotropinwirkung zurückführt. Nach den Versuchen von BENOIT und Mitarbeitern [8—12] wird die Gonadenfunktion auch durch künstliche Beleuchtung von zunehmender Intensität gesteigert.

Diese Beobachtungen registrierten teils die Wirkung der durch die Veränderung der inneren Umgebung ausgelösten, teils die der von seiten der äußeren Umgebung in Erscheinung tretenden unspezifischen Schädigungen mit der einheitlichen Schlußfolgerung, daß diese Einwirkungen erhöhten Gonadotropineffekt herbeiführen. In eigenen Versuchen hatten wir diese Wirkung der psychotraumatischen Situationen bzw. der belastenden Nervenreize nachgewiesen.

Nach diesen Resultaten lag es nahe, im Zusammenhang mit der Untersuchung des Wirkungsmechanismus der belastenden Nervenreize die morphologischen und funktionellen Verhältnisse der gonadotropinerzeugenden Hypophyse gerade aus dem Gesichtswinkel der erhöhten Gonadotropinproduktion zu betrachten.

Man ist sich auch heute noch nicht darüber einig, an welche der drei klassischen epithelialen Zellformen die Produktion der aus der Adenohypophyse extrahierbaren sechs Proteohormone gebunden ist. Bezüglich der Gonadotropinproduktion hat SMITH [30] bereits 1923 auf die Rolle der basophilen Zellen hingewiesen. Auf Grund der nachfolgenden Feststellungen betrachten wir heute im allgemeinen diese Zellen als Produktionsort des FSH, wobei zu bemerken ist, daß ihre Sekretionstätigkeit unter der Steuerung des Hypothalamus steht [32, 33, u. a.]. HALMI [19] unterscheidet zwei Typen basophiler Zellen; ein Typus kann mit der FSH- und Thyreotrophormon-, der andere wahrscheinlich mit der ACTH-Produktion in Zusammenhang gebracht werden. In der LH-Produktion schreiben einige Autoren [18, u. a.] den azidophilen Zellen eine Rolle zu. Aus den zytochemischen Untersuchungen kann jedoch auch hier eher auf die Bedeutung der basophilen Zellen geschlossen werden [13, 28].

Als wir demnach die auf Wirkung der belastenden Nervenreize eingetretenen morphologischen und funktionellen Veränderungen der Adenohypophyse vom Gesichtspunkt der Gonadotropinproduktion untersuchten, konnten wir teils in zytologischen Untersuchungen die quantitativen Verschiebungen der basophilen Zellen und die in ihren morphologischen Verhältnissen eingetretenen Veränderungen und teils mit zytochemischen Methoden die in der Sekretionstätigkeit dieser Zellen zu beobachtenden Veränderungen feststellen.

Methodik

Die Anwendung der belastenden Nervenreize geschah nach dem in einer früheren Mitteilung [1] beschriebenen Verfahren. Die aus demselben Stamm stammenden, gleichaltrigen, mit derselben Nahrung gefütterten und unter identischen Lebensbedingungen gehaltenen Albinorattenweibchen setzten wir täglich 5 Minuten intensiven Licht-, Schall- und elektrischen Reizen aus. Außerdem wurde ihr Käfig stündlich 3 Minuten lang mit intensivem, aufflackerndem Reflektorlicht beleuchtet, und im Versuchszimmer ertönten vier schrille Klingeln. Die Tiere der einzelnen Versuchsgruppen wurden während der kontinuierlichen Anwendung der Belastungsreize 24 und 72 Stunden nach der ersten neuralen Traumatisierung bzw. 10 und 30 Tage danach durch Dekapitation getötet. Der Schädel wurde im ganzen 72 Stunden in Susa fixiert, wonach wir die bereits dekalzinierten Schädelknochen ohne geringste Schädigung des Gehirns und der Hypophyse leicht abzulösen vermochten. Die Hypophysen wurden in Paraffin eingebettet und 5—8 μ dicke Frontalschnitte hergestellt, die wir nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Azan, Trichrom nach MALLORY—FARKAS und Perjodsäure-Leukofuchsinbehandlung nach McMANUS—HOTCHKISS auswerteten. Als allgemeines Färbungsverfahren dient die Trichromfärbung nach

MALLORY—FARKAS zur Darstellung bzw. zur quantitativen und morphologischen Feststellung der Verhältnisse der in der Adenohypophyse anwesenden azidophilen, basophilen und chromophoben Zellen. Die Perjodsäure-SCHIFF-Reaktion gibt die spezifische zytochemische Reaktion der hexose- und hexosaminhaltigen Mucoproteine und daher auch der Gonadotropine, so daß aus ihr auf die basophile Sekretionstätigkeit der Adenohypophyse bzw. ihrer Mucoid- oder Mucoproteinzellen (PEARSON) geschlossen werden kann. Bei der Auswertung gewannen wir die Resultate in beiden Fällen durch die Zellzählung nach RASMUSSEN. Von sämtlichen Hypophysen untersuchten wir — möglichst in gleicher Höhe — je 3 Schnitte, in denen wir jeweils 300 Zellen zählten.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die auf Wirkung der belastenden Nervenreize eintretenden quantitativen Veränderungen der 3 Adenohypophysenzellarten und der SCHIFF-Positivität aufweisenden Zellen. Um die Wirkung kontinuierlich registrieren zu können, wurden während der Traumatisierungsdauer der Kontrollgruppe

Tabelle 1

| Gruppe | Behandlungsverfahren | Anzahl der Tiere | Azidophile % | Basophile % | Chromophobe % | Schiff-positive % |
|--------|--|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------------|
| I. | Kontrollen | 5 | $31,2 \pm 0,72$ | $6,8 \pm 0,92$ | $62,0 \pm 2,16$ | $7,0 \pm 0,25$ |
| II. | 24 Stunden nach einmaliger Traumatisierung | 5 | $30,6 \pm 1,13$ | $9,2 \pm 0,35$ | $60,2 \pm 1,86$ | $9,2 \pm 0,78$ |
| III. | Nach 3tägiger Traumatisierung | 5 | $31,6 \pm 0,96$ | $8,2 \pm 0,18$ | $60,2 \pm 1,55$ | $8,4 \pm 0,57$ |
| IV. | Nach 10tägiger Traumatisierung | 5 | $32,0 \pm 1,06$ | $10,6 \pm 0,72$ | $57,4 \pm 1,08$ | $11,0 \pm 1,01$ |
| V. | Nach 30tägiger Traumatisierung | 5 | $32,6 \pm 0,84$ | $7,8 \pm 0,56$ | $59,6 \pm 0,86$ | $7,4 \pm 0,87$ |
| VI. | Nach 20tägiger Largactilbehandlung .. | 5 | $32,1 \pm 0,64$ | $5,6 \pm 0,12$ | $62,3 \pm 2,03$ | $5,6 \pm 0,45$ |
| VII. | Traumatisier. vom 10. Tage der 20tägigen Largactilbehandlung | 5 | $31,8 \pm 1,03$ | $7,2 \pm 0,21$ | $61,0 \pm 0,98$ | $7,0 \pm 0,36$ |

gegenüber mehrere — aus je 5 Tieren bestehende — Gruppen eingestellt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurden bei den Tieren der Kontrollgruppe unter sämtlichen Zellformen im Mittelwert $31,2 \pm 0,72\%$ azidophile Zellen, $6,8 \pm 0,92\%$ basophile und $62,0 \pm 2,1\%$ chromophobe Zellen angetroffen. Dieses unsererseits festgestellte und auf normale Rattenweibchen bezügliche Verhältnis entspricht den Literaturangaben: KÖRPÁSSY und Mitarbeiter [22—24] fanden $44,4 \pm 1,1\%$, $5,8 \pm 0,6\%$ bzw. $49,9 \pm 1,1\%$, DESCLIN [15] ermittelte $34,26 \pm 0,13\%$, $5,09 \pm 0,11\%$ und $60,64 \pm 0,13\%$. schiffpositive Zellen waren zu $7,0 \pm 0,25\%$ anwesend.

Bereits 24 Stunden nach einmaliger Anwendung der unsererseits benutzten komplexen belastenden Nervenreize veränderte sich das Verhältnis zwischen den Zellen: die Anzahl der basophilen Zellen vermehrte sich zu Lasten der chromophoben von 6,8 auf $9,2\%$. Auch die Zahl der schiffpositiven Zellen

stieg von 7 auf 9,2%. Bei den Tieren der anderen Gruppen — den 3, 10 und 30 Tage hindurch traumatisierten — fanden wir basophile und schiffpositive Zellen im Vergleich zu den Kontrolltieren in immer höherem Verhältnis, und zwar am ausgeprägtesten bei den Tieren, die den Belastungsreizen 10 Tage lang ausgesetzt gewesen waren. Nach diesen Beobachtungen verändert sich demnach *auf Wirkung der belastenden Nervenreize* das Verhältnis zwischen den drei klassischen epithelialen Zellarten der Adenohypophyse: *die Anzahl der baso-*

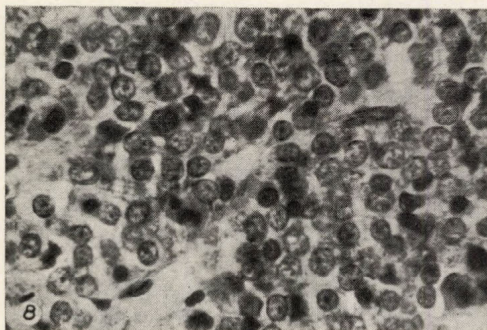


Abb. 8. Adenohypophyse einer Kontrollratte. (Färbung nach McMANUS-HOTCHKISS.)

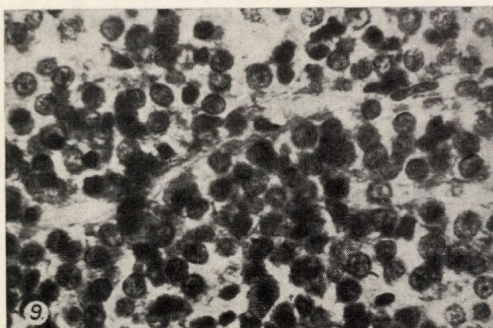


Abb. 9. Adenohypophyse einer 10 Tage unter Wirkung der Belastungsreize stehenden Ratte. (Färbung nach McMANUS-HOTCHKISS.)

philen Zellen vermehrt sich zu Lasten der chromophoben Zellen, ferner zeigen mehr Zellen SCHIFF-Positivität (Abb. 8 und 9).

An den Schnitten fiel sowohl bei der Trichromfärbung nach MALLORY—FARKAS als auch bei der PJS-Reaktion auf, daß die basophilen bzw. PJS-positiven Zellen hauptsächlich in der Umgebung erweiterter Kapillaren lagen.

In der Hypophyse traumatisierter Tiere sind die basophilen Zellen im allgemeinen größer. In ihrem größeren Plasma sind die PJS-positiven Granula stellenweise in Form grober Klümpchen zu sehen. Auch extrazellulär ist viel PJS-positive Substanz anwesend. Das Endothel der Kapillaren zeigt bei Anwen-

dung von Perjodsäure-Leukofuchsin nach McMANUS—HOTCHKISS hellrote Färbung.

Das Plasma der basophilen Zellen weist die variabelsten Formen auf; man sieht runde Strukturen bis zu fortsatzartigen Gebilden. Bei den traumatisierten Tieren war an zahlreichen basophilen Zellen die *ausgeprägte Vakuolisierung des Zytoplasmas* als ein allgemein akzeptiertes morphologisches Substrat gesteigerter Hormonaltätigkeit [7] sowie das deutliche Bild erhöhter merokriner und holokriner Sekretion zu beobachten.

Die Zellkerne erschienen bei den traumatisierten Tieren stärker gedunsen, und die Kernmembran zeigte eine ausgeprägt scharfe Kontur. Hier und da sahen wir auch Schrumpfungen und auf Pyknose deutende Anzeichen. In den Kernen ist die Chromatinsubstanz an sehr vielen Stellen in Form zusammengeballter Granula sichtbar.

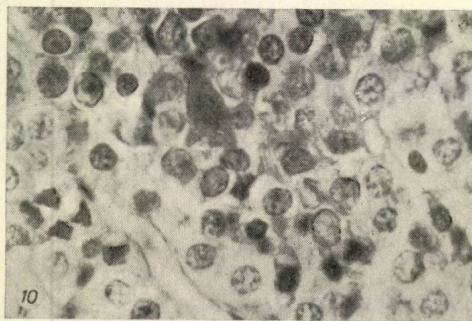


Abb. 10. Adenohypophyse einer 20 Tage mit Largactil behandelten Ratte. (Färbung nach McMANUS-HOTCHKISS.)

In zwei anderen Versuchsreihen (VI. und VII. Gruppe) untersuchten wir nach obigen Gesichtspunkten die Adenohypophyse largactilbehandelter bzw. unter Largactilwirkung stehender traumatisierter Tiere.

Neben den nachfolgend mitgeteilten einschlägigen Feststellungen wollen wir auf unsere an anderer Stelle zur Veröffentlichung kommenden Beobachtungen [6] hier nur kurz hinweisen. Nach diesen verlängerte sich 1. der Vaginalzyklus der largactilbehandelten Ratten, die Verklumpungsstadien folgten in größeren Intervallen und unregelmäßig aufeinander; 2. die unsererseits [1] beobachtete charakteristische Wirkung der belastenden Nervenreize trat auch unter Largactileffekt in Erscheinung, wenn auch in geringerem Ausmaß, da die anfängliche Zyklussteigerung nicht so ausgeprägt eintrat wie bei den Kontrolltieren, und 3. sahen auch wir im Laufe der Versuche die Feststellungen von FILK und LOESER [17] in bezug auf die Gewöhnung an das oral gebotene Larmgactil bestätigt. Unsere Tiere erhielten Largactil 20 Tage hindurch oral in zunehmenden Gaben (6—15 mg/100 g Körpergewicht pro die). Die Tiere der VII. Gruppe setzten wir vom 10. Tage täglich den belastenden Nervenreizen aus, und Largactil wurde den Tieren der Kontrollgruppe entsprechend weiter verabreicht. Die Dekapitation wurde am 20. Tage der Largactilwirkung bzw. am 10. Tage der Traumatisierung vorgenommen und die Hypophyse anschließend laut obiger Beschreibung aufgearbeitet.

In den mit Trichromfärbung hergestellten Schnitten der 20 Tage lang mit Largactil behandelten Tiere (VI. Gruppe) fanden wir den prozentualen Anteil der basophilen Zellen kleiner als bei den Tieren der Kontrollgruppe. Niedriger war auch das prozentuale Verhältnis der Schiffpositivität aufweisenden Zellen. Bei den unter Largactilwirkung traumatisierten Tieren hatte die Anzahl der basophilen und schiffpositiven Zellen — ebenso wie bei den Kontrollen — zugenommen. Während die basophilen Zellen bei den lediglich unter Largactilwirkung stehenden Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren kleiner waren und ihr Plasma homogener, sahen wir bei den auch dem Effekt der belastenden Nervenreize ausgesetzten Tieren ein ähnliches Bild wie bei den traumatisierten Tieren der vorigen Gruppe (Abb. 10).

Besprechung

Im Rahmen unserer Versuche stellten wir folgende Wirkungen der belastenden Nervenreize fest: 1. *Die Anzahl der basophilen Zellen vermehrte sich zu Lasten der chromophoben.* 2. *Die Zahl der schiffpositiven Zellen nahm zu.* 3. *In der Adenohypophyse waren Anzeichen gesteigerter merokriner und holokriner Sekretion zu sehen:* die extrazellulär befindliche PJS-positive Substanz war vermehrt, das Zytoplasma ausgeprägt vakuolisiert. Letzteres Bild deutet auf erhöhte Sekretionstätigkeit der Adenohypophyse, und da zugleich die Vermehrung der auch für die Gonadotropinproduktion verantwortlichen basophilen Zellen festzustellen war, und außerdem die spezifische chemische Reaktion der hexose- und hexosaminhaltigen Mucoproteine ausgeprägter in Erscheinung trat, können wir berechtigterweise behaupten, daß *die Adenohypophyse auf Wirkung der belastenden Nervenreize mehr Gonadotrophormon produziert.* Diese Wirkung der neuralen Traumatisierung tritt bereits 24 Stunden nach der ersten Anwendung auf signifikante Weise ein, während die Adaptationsphase auch nach 30tägiger protrahierter Reizung nicht beobachtet wurde.

Diese Beobachtungen bieten eine Stütze für unsere frühere Feststellung, wonach die in den morphologischen und funktionellen Verhältnissen des Ovariums unsererseits beschriebenen, durch belastende Nervenreize bedingten Veränderungen auf der gesteigerte Gonadotropfunktion der Adenohypophyse beruhen. Von den unsererseits angewandten belastenden Nervenreizen wird demnach — wie experimentell bewiesen werden konnte — die Gonadotropinproduktion nicht im Interesse der von SELYE erwähnten erhöhten Corticotrophinerzeugung inhibiert, sondern — im Gegenteil — die Adenohypophyse wird auch in dieser Richtung zu gesteigerter Funktion stimuliert.

Im zweiten Teil der Versuche untersuchten wir die Wirkung von Largactil auf die zytologischen bzw. funktionellen Verhältnisse der Adenohypophyse und prüften, auf welche Weise der oben beschriebene — morphologisch verfolgbare — funktionelle Effekt der belastenden Nervenreize unter Largactilwirkung zur Geltung kommt. Im Zusammenhang mit der Untersuchung des Wirkungsmechanismus der Belastungsreize hielten wir es für nötig, die in dieser Mitteilung aufgeworfene Frage auch in dieser Richtung zu klären, um so mehr, als die Largactilwirkung nach einigen Literaturangaben als pharmakologische Lobotomie [25] bzw. medikamentöse Hypophysektomie [14] betrachtet werden kann.

Die Versuche ergaben, daß *Largactil* in der unsererseits angewandten Dosierungsform und Menge unzweifelhaft *die Senkung der Gonadotropfunktion der*

Adenohypophyse herbeiführt. Nach unserer demnächst erscheinenden Mitteilung kam es bei den Ratten unter Largactilwirkung zu einer Umstellung des Vaginalzyklus, aus der auf ovariale Hypofunktion geschlossen werden kann; bei unseren Isotopversuchen war die spezifische Aktivität von Ovarium und Hypophyse verringert, und nach vorliegenden Versuchen ergab die zytologische und zytochemische Untersuchung der Adenohypophyse verminderte Gonadotropfunktion. Die Largactilwirkung vermochte jedoch den Effekt der belastenden Nervenreize nicht ganz aufzuheben, sodaß also die pharmakologische Lobotomie bzw. Hypophysektomie nicht völlig zustande kam. Nach neuraler Traumatisierung war die Anzahl der basophilen und PJS-positiven Zellen, wenn auch nicht in solchem Maße wie bei den unbehandelten Tieren, erhöht, und das zytochemische Bild deutete — im Gegensatz zu dem der Kontrollen — auf gesteigerte Hormonalaktivität.

LITERATUR

1. ÁRVAY, A., NAGY, T., KOVÁCS NAGY, S. (1956) Die Wirkung der auf die Sinnesorgane ausgeübten extrem starken Reize auf die Funktion und Morphologie des Ovars. *Zschr. Geburtsh. u. Gynäk.*, **147**, 371—388.
2. ÁRVAY, A., NAGY, T. (1956) Der Effekt intensiver Nervenreize auf die Fertilität und auf die Lebenserwartung der Frucht. *Schw. med. Wsch.*, Beih. zu (37), 1070—1073. (Festschrift Fritz Verzár (1956) Benno Schwabe u. Co. Basel).
3. ÁRVAY, A., NAGY, T. (1958) The aspect of pubertal age with special regard to nervous stimuli. *Acta Med. Hung.*, **11**, 435—454.
4. ÁRVAY, A., NYIRI, I. (1958) The significance of nervous effects in the genesis of certain functional anomalies of uterine bleeding. *Acta Med. Hung.*, **11**, 417—434.
5. ÁRVAY, A., KERTÉSZ, L., LAMPE, L. (1959) The effect of severe nervous stimulation on pituitary, adrenal and ovarian function. Studies with P³². *Acta Endocrin.*, **30**, 585—592.
6. ÁRVAY, A., NYIRI, I., RÁKOSI, M. (1960) Experimentelle Angaben zum Wirkungsmechanismus der belastenden neurotrophen Reize. *Endokrinologie*. (Im Druck.)
7. BARGMANN, W. (1954), Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer-Verlag. Berlin, Göttingen, Heidelberg.
8. BENOIT, J. (1934) Activation sexuelle obtenue chez le canard par l'éclairement artificiel pendant la période de repos génital. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **199**, 1671—1674.
9. BENOIT, J. (1935) Maturité sexuelle et ponte obtenues chez la cane domestique par l'éclairement artificiel. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **120**, 905—907.
10. BENOIT, J. (1935) Sur la croissance du testicule du canard immature déclenchée par l'éclairement artificiel. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **120**, 1323—1324.
11. BENOIT, J., ASSENMACHER, I. (1951) Contribution à l'étude des relations hypothalamo-hypophysaires et de leur rôle dans la gonadostimulation chez le canard domestique. *J. de Physiol.*, **43**, 643—645.
12. BENOIT, J., ASSENMACHER, I., MANUEL, S. (1953) Pénétration variable selon la longueur de l'onde, des radiations visible jusqu'à l'encéphale à travers la région orbitaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **147**, 40—44.
13. CATCHPOLE, H. R. (1949) (zit. in [28]).
14. CASTAIGNE, A. (1952) Action des médicaments végétativolitiques sur l'hypophyse et sur la surrenale. *Presse Med.*, **60**, 1562—1563.
15. DESCLIN, L. (1952): The physiological meaning of the histological picture of the anterior hypophysis characteristic of castration, pregnancy and thyroidectomy. *Ciba Foundation colloquia on endocrinology*, **4**, 21—32. Churchill Ltd. London.
16. FAZEKAS, I. Gy. (1949): Kísérletes adatok a petefészekműködés befolyásolására egyszerű vegyületekkel. Experimentelle Angaben zur Beeinflussung der Ovarialfunktion mit einfachen Verbindungen. *Orv. Hetilap*, **90**, 777—781. (Ungarisch.)
17. FILK, H., LOESER, A. (1954) Zur Frage der Gewöhnung bei Ratten nach oraler Megaphenzufuhr. *Klin. Wschr.*, **32**, 661—663.
18. FRIEDGOOD, H. B., DAWSON, A. B. (1940) (zit. nach [28]).

19. HALMI, N. S. (1950) Two types of basophils in the anterior pituitary of the rat and their respective cytophysiological significance. *Endocrinology*, **47**, 289—299.
20. KÖRPÁSSY, B., TÖRÖK, J., KÖVÁCS, K. (1950) Endokrine Veränderungen bei experimenteller akuter Gerbsäurevergiftung, mit besonderer Rücksicht auf die Nebennierenrinde. *Acta Physiol. Hung.*, **1**, 113—124.
21. KÖVÁCS, K., BACHRACH, D., HORVÁTH, E. (1953) Nem fajlagos károsodás (stress) és az adenohypophysis gonadotrop működése. Unspezifische Schädigung (Stress) und die gonadotrope Funktion der Adenohypophyse. *Kísérlet. Orvostud.*, **5**, 1—11. (Ungarisch.)
22. KÖVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Über die Beziehungen der Systeme vorderer Hypothalamus-Neurohypophyse und Adenohypophyse-Nebennierenrinde. *Endokrinologie*, **31**, 149—156.
23. KÖVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1955) Wirkung der Haemokonzentration auf die gonadotropen Funktion der Adenohypophyse bei Ratten. *Endokrinologie*, **32**, 281—289.
24. KÖVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B. (1954) Hypothalamo-hypophyseal relations of experimentally induced changes in salt and water metabolism. *Acta Morph. Hung.*, **4**, 417—427.
25. LASSNER, J. (1952): La diminution du saignement par la technique de l'hypotension contrôlée. *Anesthésie et Analgésie*, **9**, 341—346.
26. MANDL, A., ZUCKERMANN, S. (1951) (zit. nach [34]).
27. NYIRI, I., LAMPÉ, L., ZSOLNAI, B. (1957) Untersuchungen über die hypophysäre Gonadotropinaktivität nach gynäkologischen Operationen. *Zbl. Gynäk.*, **79**, 1210—1217.
28. PEARSE, A. G. E. (1952) Cytochemical localization of the protein hormones of the anterior hypophysis. *Ciba Foundation colloquia on endocrinology*, **4**, 1—20. Churchill Ltd. London.
29. SELYE, H. (1947) Textbook of endocrinology. *Acta Endocrinologica*, Montreal.
30. SMITH, P. E., SMITH, I. P. (1923) (zit. nach [28]).
31. STIEVE, H. (1952) Der Einfluß des Nervensystems auf Bau und Tätigkeit der Geschlechtsorgane des Menschen. G. Thieme-Verlag, Stuttgart.
32. WOLFE, J. M., CLEVELAND, R. (1931) (zit. nach [28]).
33. WOLFE, J. M., PHELPS, D., CLEVELAND, R. (1934) (zit. nach [28]).
34. ZUCKERMAN, S. (1952) The influence of environmental changes on the pituitary. *Ciba Foundation colloquia on endocrinology*, **4**, 213—229. Churchill Ltd. London.

SUR LA RÉACTIVITÉ STRESSOGÈNE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

R. MILIN

INSTITUT D'HISTOLOGIE ET D'EMBRYOLOGIE, FACULTÉ DE MÉDECINE, SARAJEVO

Résumé

La réactivité stressogène du complexe hypothalamo-hypophysaire aux excitations prolongées phono-vibratoires, et à l'émotion, est biphasique par rapport à l'histo-physiologie des noyaux hypothalamiques et au lobe postérieur de l'hypophyse:

a. Sous l'influence du bruit et des vibrations, aussi bien que sous l'influence de l'émotion, le noyau supra-optique réagit d'abord par hypertrophie des cellules neuro-glandulaires des noyaux et des nucléoles, chromatolyse et mobilisation de la substance neurosécrétrice. La deuxième phase est caractérisée par atténuation des changements cités, et apparition des cellules neuro-glandulaires sombres et leur désintégration.

b. La réactivité stressogène du lobe postérieur de l'hypophyse est également biphasique: à la phase initiale de la disparition de la substance neurosécrétrice, suit une phase de sa restauration, parallèlement à l'hypertrophie des pinéocytes.

La réponse histo-physiologique de l'adénohypophyse aux excitations phono-vibratoires et à l'émotion, marche de pair avec un effet adrénotrope et thyrotrope, et dissociation de la fonction gonadotrope chez les animaux soumis au bruit et aux vibrations et un effet thyrotrope intense, avec dissociation gonadotrope chez les animaux soumis à l'influence de l'effroi.

Le stress aigu par immobilisation de l'animal est caractérisé par des changements réactifs progressifs du noyau supra-optique.

L'extrait de la glande pinéale détermine une dépression histo-physiologique du noyau supra-optique: atrophie des cellules neuro-glandulaires, leur désintégration holocrine; diurèse augmentée.

L'histo-physiologie du noyau supra-optique est intimement liée à l'histo-physiologie de la glande pinéale: au noyau supra-optique en hyperactivité, correspond une glande pinéale en dépression, et inversement.

Les cellules neuro-glandulaires sombres phloxinophiles sont des éléments structuraux de l'hypothalamus surtout d'origine stressogène, dont la valeur biologique serait différente de celle des cellules neurosécrétrices CAH-positives.

La neurosécrétion est l'apanage du corps cellulaire et de l'axon. Les corps de Herring peuvent naître aux dépens du corps cellulaire et aux dépens de son prolongement axial.

L'étude de l'hypothalamus et de ses connexions avec l'hypophyse, présente un des problèmes des plus passionnants et des plus courants de la médecine. Le complexe hypothalamo-hypophysaire présente une unité anatomique et fonctionnelle inséparable. Son intégrité neuro-vasculaire est nécessaire pour le déterminisme du stress d'ordre neurogène [9].

Bien que les nombreux jeux du système neuro-endocrine au cours du stress soient connus, la part de l'hypothalamus et du lobe postérieur de l'hypophyse dans le déterminisme du stress est beaucoup moins étudiée, aussi bien au point de vue d'histologie expérimentale, qu'au point de vue de physiologie

et de clinique. Malgré les différents travaux sur la réaction de l'hypothalamus et de la neurohypophyse sous différentes conditions expérimentales [3, 4, 19, 41, 42, 44, 46, 47] et dans les états pathologiques [12, 15, 22, 27, 38, 39], les opinions sur l'origine, le sort et la valeur fonctionnelle de la substance neuro-sécrétrice ne sont pas unanimes.

Nous nous proposons d'exposer dans ce travail les résultats sur la réactivité stressogène du complexe hypothalamo-hypophysaire concernant surtout la neuro-sécrétion, acquis au cours de nos recherches sur l'influence de certains facteurs écologiques (bruit et vibrations, peur) sur le système neuro-endocrine d'une part, et sur la morphocinétique neuro-endocrine au cours du stress aigu (immobilisation) d'autre part, aussi bien que sur l'influence de l'extrait épiphysaire sur l'hypothalamus.

Matériel et technique

L'étude du stress auditif et vibratoire a été faite sur les lapins et les rats. Les groupes de 20 lapins mâles, et de 20 lapines, adultes, et un groupe de 20 rats mâles adultes (de poids moyen de 150 g) ont été emportés dans une chaudronnerie de chemin de fer et soumis 8 heures par jour à l'influence du bruit et des vibrations (8 chaudrons étaient en réparation chaque jour). L'expérience a duré six semaines. Les animaux témoins ont été logés et nourris sous les mêmes conditions que les animaux mis en expérience.

L'étude du stress émotionnel a été faite sur les lièvres mâles adultes, attrapés au filet, repartis en plusieurs groupes. Le premier groupe (groupe I) comprenait les lièvres sacrifiés aussitôt après la capture sur le terrain de chasse. Ils étaient les animaux témoins. Le reste des lièvres capturés, transporté au laboratoire, comprenait un groupe sacrifié le troisième jour après la capture (groupe II), un groupe sacrifié au bout de sept (groupe III) et un au bout de 14 jours (groupe IV) de captivité. Les deux derniers groupes ont été exposés à l'émotion: présence d'un chien de chasse qui aboyait chaque jour devant leur cage. Les lièvres ont été nourris de foin, exposés à l'air libre. L'expérience a été faite au mois de janvier et de février.

Le stress aigu par immobilisation a été étudié chez les rats femelles de poids de 120—150 g. Immobilisation sur la plaque en bois par attachement des pattes a été faite pendant 24 heures. La moitié de ce groupe mis en expérience avait reçu, une heure avant le commencement de l'expérience, une injection sous-cutanée de l'extrait épiphysaire (0,5 ccm d'épiphysan). La moitié de groupe de rats témoins a été traitée de même façon par l'extrait épiphysaire.

Les animaux ont été tués soit par embolie aérienne, soit par décapitation ou par narcose (nombre restreint). La fixation était au liquide de BOUIN, coloration au FLORENTIN, azo-carmin de ROMÉIS, modification de BARGMANN de la méthode de GÖMÖRI, soudan III.

Observations histo-physiologiques

Influence du bruit et des vibrations

Chez les lapins sacrifiés à la fin de la première semaine de l'expérience, les cellules neuro-glandulaires du noyau supra-optique (NSO) et du noyau para-ventriculaire (NPV) sont déjà hypertrophiques, aussi bien que les noyaux et les nucléoles. La substance de NISSL est fortement diminuée, périphérique, le cytoplasme aux affinités tinctoriales pour l'hématoxyline chromique diminuée. Chez les animaux sacrifiés plus tard, surtout après la troisième semaine, on constate une vacuolisation du cytoplasme au voisinage du noyau, toujours excentrique ou repoussé à la périphérie du corps cellulaire; on trouve des vacuo-

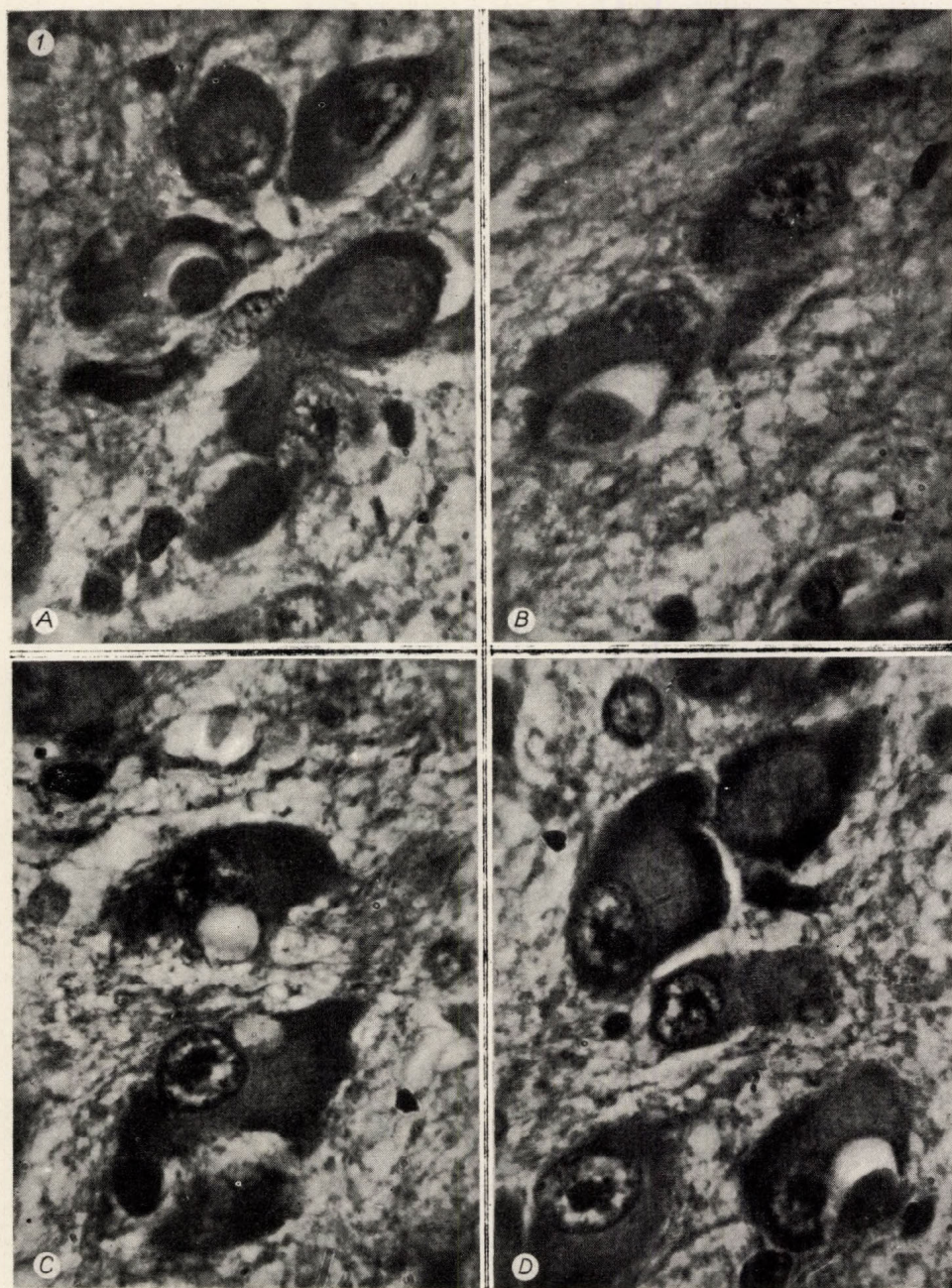


Fig. 1. Noyau supra-optique du lapin. Les différents aspects de la réactivité stressogène des cellules neuro-glandulaires à l'influence du bruit et des vibrations: apparition des vacuoles, des boules de colloïde, disposition marginale de la substance de Nissl.

les uniques ou plus nombreuses, de dimensions différentes, contenant soit une masse finement grenue chrome-alaune-hématoxyline (CAH)-positive, soit une boule de colloïde de même qualité tinctoriale, ou phloxinophile. La plupart d'entre eux sont optiquement vides. Cette vacuolisation est beaucoup plus prononcée au niveau du NSO, plus discrète au niveau du NPV (fig. 1).

Chez les lapins sacrifiés après la première et la deuxième semaine, certains noyaux ne possèdent pas de limites précises par suite de discontinuité de la membrane nucléaire et du passage de la masse nucléaire trouble dans le cytoplasme. Chez les animaux sacrifiés après la troisième semaine, les noyaux

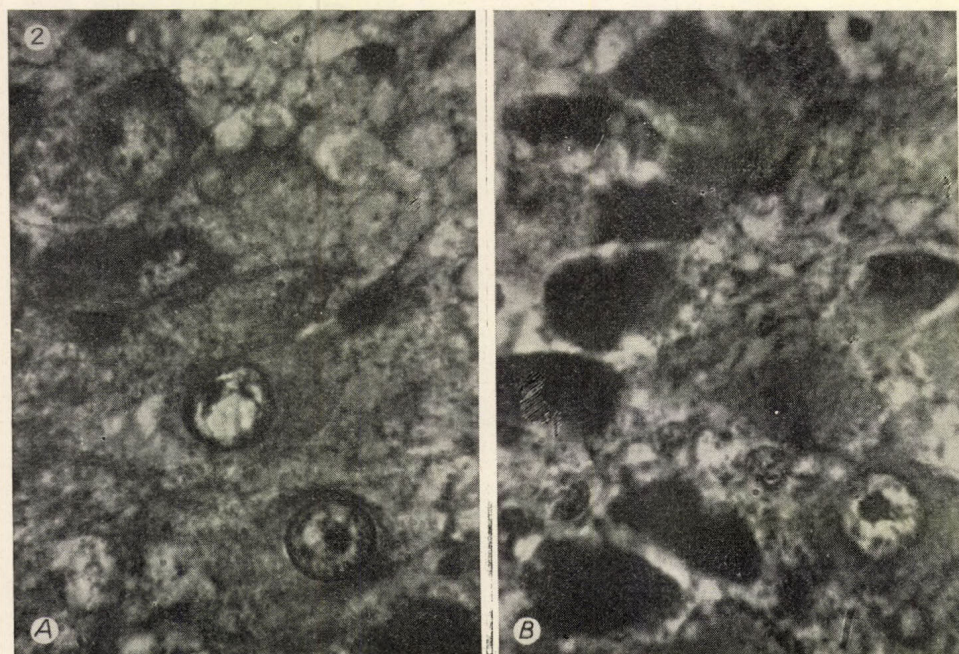


Fig. 2. Noyau supra-optique du rat. A. Rat témoin. — B. Rat sous l'influence du bruit et des vibrations: la présence des cellules sombres, neuronolyse

sont polymorphes, atrophiques, en voie de pycnose et de lyse, surtout au niveau du NSO. On y trouve de nombreuses cellules neuro-glandulaires sombres, à cytoplasma hyperchromatique, phloxinophile, effilées sous forme de languette, ou transformées en corps hyalins irréguliers qui prennent allure de corps de HERRING phloxinophiles. Dans les coupes faites en série, on se rend compte de la fonte holocrine de ces cellules à type sombre.

Le nucléole hypertrophié est à position excentrique, le plus souvent accolé à la périphérie chez les lapins sacrifiés à la fin de la moitié de la durée de l'expérience, son dynamisme est plus expressif: on voit des nucléoles vacuolaires, des nucléoles doubles, des nucléoles déformés par suite d'effilement et de passage à travers la membrane nucléaire. Ces processus sont fortement atténués chez les animaux sacrifiés à la fin de l'expérience.

Les capillaires sont dilatés aussi bien au niveau du NSO qu'au niveau du NPV. Au niveau du premier nous avons pu constater la présence de boules CAH-positives intracellulaires.

La réponse morphologique du NSO et du NPV des rats aux excitations auditivo-vibratoires est superposable à celle constatée chez les lapins (fig. 2). Les changements réactifs du NSO sont plus intenses qu'au niveau du NPV [26].

Le lobe postérieur de l'hypophyse des lapins soumis à l'influence du bruit et des vibrations, réagit par une forte déplétion de la substance CAH-positive chez les animaux sacrifiés après la première et la deuxième semaine de l'expérience. La perte de cette substance se déroule aussi bien dans la région périphérique du lobe qu'au niveau de la zone de contact avec le lobe intermédiaire.

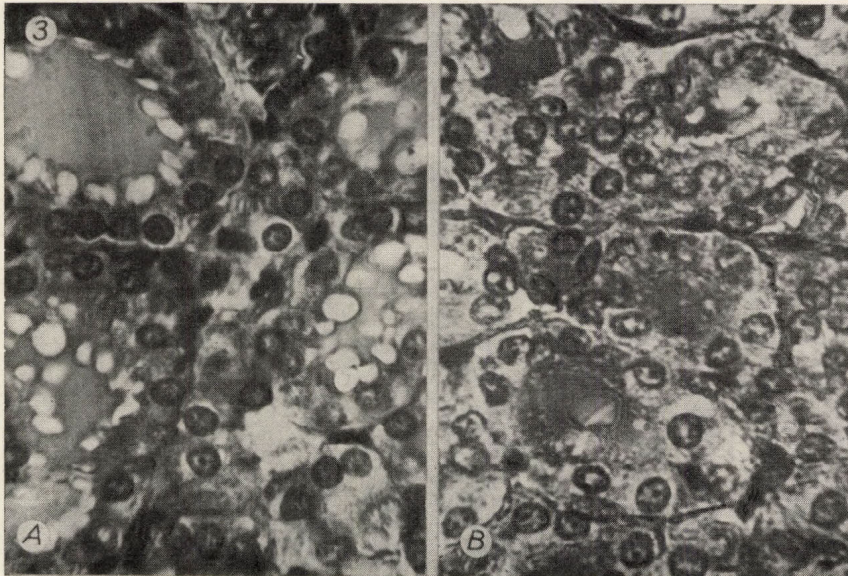


Fig. 3. Glande thyroïde du lapin. A. Lapin témoin. — B. Lapin sous l'influence du bruit et des vibrations pendant 5 jours: réactivité stressogène progressive de l'épithélium folliculaire

Les pituicytes sont mal délimités, à noyau plus grand et moins riche en chromatine que chez les lapins témoins. Chez les animaux sacrifiés plus tard, la structure du lobe change d'aspect: la substance CAH-positive réapparaît sous forme de granulations de différente taille, inégalement colorables, soit sous forme de corps de HERRING dont les dimensions atteignent le maximum chez les animaux sacrifiés à la fin de l'expérience. Ils sont alors les plus nombreux, homogènes, avec un centre moins coloré, souvent phloxinophiles, ou constitués par un amas de granulations fines dispersées, entouré d'une membrane nette. Les pituicytes sont souvent hypertrophiés, à cytoplasme spumeux, à noyau plus grand que chez les lapins témoins, plus riches en chromatine. Leurs limites sont plus nettes par suite d'accumulation de la substance CAH-positive

autour de leur corps cellulaire. L'hyperémie capillaire est progressive et atteint son maximum chez les animaux sacrifiés à la fin de l'expérience.

Les changements réactifs du lobe postérieur de l'hypophyse des rats, sont identiques à ceux que nous avons décrits chez les lapins. La substance CAH-positive d'abord mobilisée, disparue, réapparaît les jours suivants par réorganisation de la structure du lobe. L'appauvrissement initial du lobe en neurosécrétat marche de pair avec une hypertrophie des noyaux des cellules de GERSCH, qui est plus évidente dans la région périphérique du lobe. Chez les rats sacrifiés à la fin de l'expérience, le lobe nerveux de l'hypophyse est abondant en corps de HERRING, parsemés dans le lobe entier entre les capillaires dilatés et

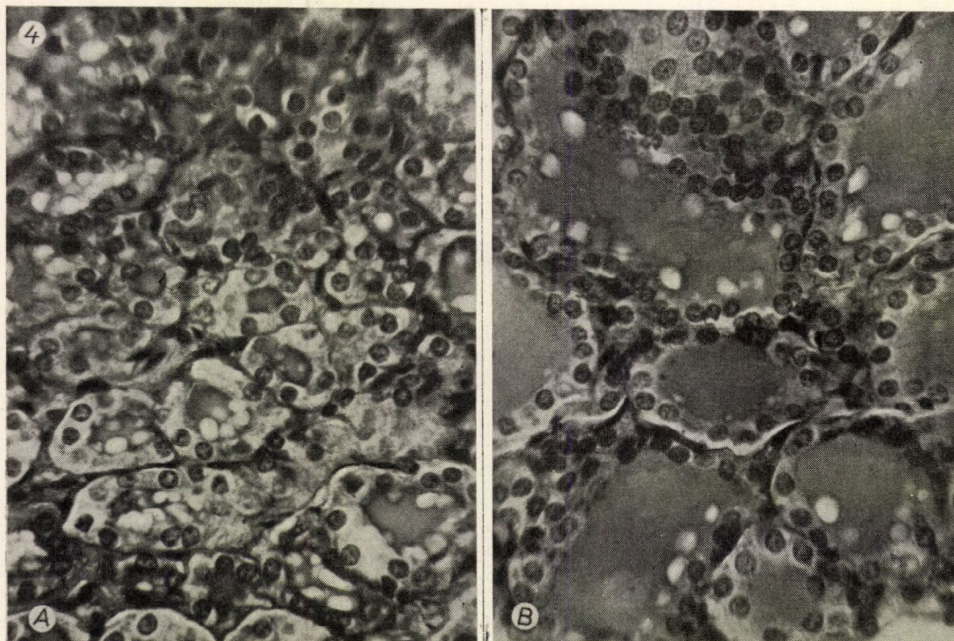


Fig. 4. Glande thyroïde du lapin. A. Lapin témoin. — Lapin six semaines sous l'influence du bruit et des vibrations: dilatation des follicules, accumulation de colloïde

adénopituicytes bien délimités. Les corps de HERRING sont soit d'allure homogène, de même couleur, soit avec un centre coloré par phloxine, tandis que le reste est coloré en bleu foncé ou bleu-grisâtre (méthode de GÖMÖRI-BARGMANN).

Le lobe intermédiaire de l'hypophyse des lapins et des rats réagit par une hypertrophie et hyperplasie des intermédiocytes, par invasion du lobe postérieur par des cellules glandulaires issues de ce lobe, subissant la fonte holocrine. Chez les animaux sacrifiés à la fin de l'expérience on constate la présence de filets nerveux CAH-positifs qui s'insinuent entre les cellules glandulaires du lobe moyen, voisines au lobe postérieur. Le type sombre d'intermédiocytes augmente de nombre. Certaines de ces cellules subissent la fonte holocrine au niveau du lobe même. D'autres possèdent le noyau contenant le nucléole hypertrophique, souvent univacuolaire [23].

Le lobe antérieur de l'hypophyse réagit par une dégranulation des cellules basophiles, persistance de grandes cellules basophiles, et augmentation du nombre des cellules hyperéosinophiles [21, 23]. La dégranulation des cellules basophiles est caractéristique chez les animaux sacrifiés au début, tandis que l'hyperéosinophilie persiste surtout chez les animaux qui sont exposés aux excitations auditivo-vibratoires prolongées.

La glande thyroïde des lapins présente au début une hyperplasie de l'épithélium folliculaire (fig. 3), beaucoup plus haut que chez les animaux témoins. Les follicules sont beaucoup plus petits, presque vidés de contenu colloïde. Les noyaux sont plus grands, moins riches en chromatine; nombreux

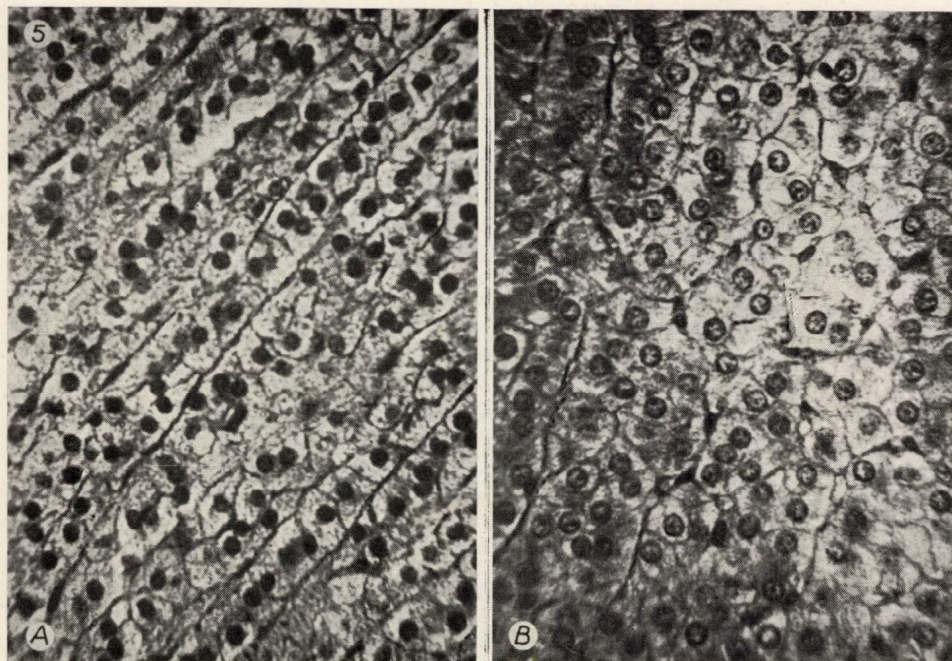


Fig. 5. Glande surrénale du lapin. A. Lapin témoin. — B. Lapin sous l'influence du bruit et des vibrations pendant 4 semaines: hypertrophie et hyperplasie de la zone fasciculée

sont thyrocytes à noyau double. Les cellules de WEBBER sont plus nombreuses. Au fur et à mesure que l'influence du bruit et des vibrations se prolonge, les follicules thyroïdiens s'élargissent, aussi bien dans la région périphérique que dans la région centrale du corps glandulaire (fig. 4). L'épithélium s'applatit, les cellules se rarefient et deviennent plus sombres. La colloïde devient plus basophile et plus abondante, sans nombreux vacuoles de résorption. Ces changements regressifs sont constatables chez les animaux sacrifiés à la fin de la troisième semaine de l'expérience [25].

Les changements structuraux de la glande thyroïde des rats sont superposables à ceux décrits chez les lapins.

Les surrénales réagissent par une hypertrophie et hyperplasie de la substance corticale, se rapportant surtout à la zone fasciculée (fig. 5), tandis que l'on constate au niveau de la zone réticulée et à la partie voisine de la zone fasciculée les phénomènes de cytolyse et d'holocrine accentuée (fig. 6), passant sous forme de travées dans la substance médullaire. Les signes hyperplasiques de la zone glomérulaire sont les plus expressifs chez les lapins sacrifiés à la fin de l'expérience. Ils se trouvent à côté des foyers involutifs de la zone fasciculée, témoin d'un épuisement régional, en même temps qu'au niveau des coupes de la surrénale présentant le parenchyme glandulaire fasciculée en pleine hyperplasie, bourrées de granulations soudanophiles [24].

Les variations structurales de la substance corticale de la glande surrénale des rats, sont aussi bien exprimées que chez les lapins. Les foyers blastémiques,

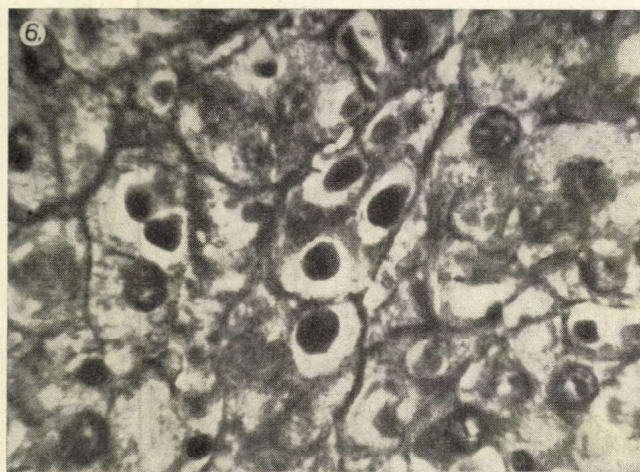


Fig. 6. Glande surrénale du lapin. La fonte holocrine des spongiocytes (cytolyse et formation des boules de colloïde)

éléments de renouvellement du cortex, inclus dans la capsule, sont mieux développés. La zone glomérulaire est la plus épaisse chez les rats tués après la fin de l'expérience.

La substance médullaire est hyperplasique aussi bien chez les lapins que chez les rats. Les cellules ganglionnaires sympathiques incluses dans la substance médullaire, aussi bien que celles faisant part des ganglions parasurrénaux, sont hypertrophiques, quelques unes binucléaires, avec vacuolisation du cytoplasme, à noyau et nucléole hypertrophiés. On se rend compte de la mobilisation des cellules neuroïdes et de leur transformation en cellules ganglionnaires.

Les testicules sont très sensibles aux excitations auditivo-vibratoires aussi bien chez les lapins que chez les rats. C'est l'épithélium séminal qui présente les signes d'atrophie (fig. 7): raréfaction des éléments spermatogénétiques, blocage partiel de la phase de maturation et formation de terratocytes multinucléaires et de corps hyalins. La présence de spermatozoïdes est moindre.

La membrane basale entourant le tube seminifère est épaissie. Les cellules interstitielles diasthématisques sont hypertrophiques et hyperplasiques, surtout chez les animaux exposés plus de deux semaines à l'influence du bruit et des vibrations. Cette hyperplasie marche de pair avec une hyperémie assez intense [25].

La structure de la glande pinéale chez les lapins sacrifiés à la fin de la première semaine de l'expérience, est caractérisée par la présence des pinéocytes plus petits que chez les témoins, raréfiés, le tissu interstitiel plus riche en éléments névralgiques, oedémateux. Chez les animaux sacrifiés après deux semaines, on voit de foyers de restitution du parenchyme glandulaire qui s'intensifie de plus en plus au fur et à mesure que la durée de l'expérience se prolonge. C'est ainsi qu'après quatre semaines la structure de la glande pinéale présente l'hyperplasie des pinéocytes, disposés souvent en amas, surtout dans la région

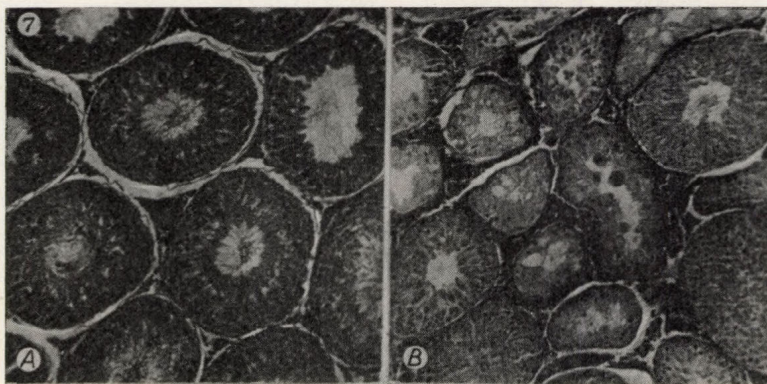


Fig. 7. Testicule de rat. A. Rat témoin. — B. Rat soumis à l'influence du bruit et des vibrations pendant 20 jours: atrophie des tubes seminifères, terratocytes

periphérique du corps glandulaire. Les nucléoles sont plus grands que chez les animaux témoins, vacuolisés, (un ou plusieurs vacuoles nucléolaires en forme de rosette) repoussés à la périphérie et souvent emigrés dans le cytoplasme à granulations menues [32].

Influence de l'émotion

Généralement parlé, la structure du NSO et du NPV des lièvres, animaux sauvages, est différente par son aspect de celle des lapins de laboratoire, animaux apprivoisés. Les cellules neuro-glandulaires du NSO chez les premiers sont plus raréfiées, ovales, riches en substance neurosécrétrice, finement granuleuse, la substance de NISSL pour la plupart à la situation périphérique. Certaines cellules de la région caudale sont allongées, bourrées de la substance CAH-positive, ou transformées par fonte nucléaire en corpuscules ovoïdes qui avec d'autres particules de la substance neurosécrétrice longent les neurites du tractus supra-optico-hypophysaire.

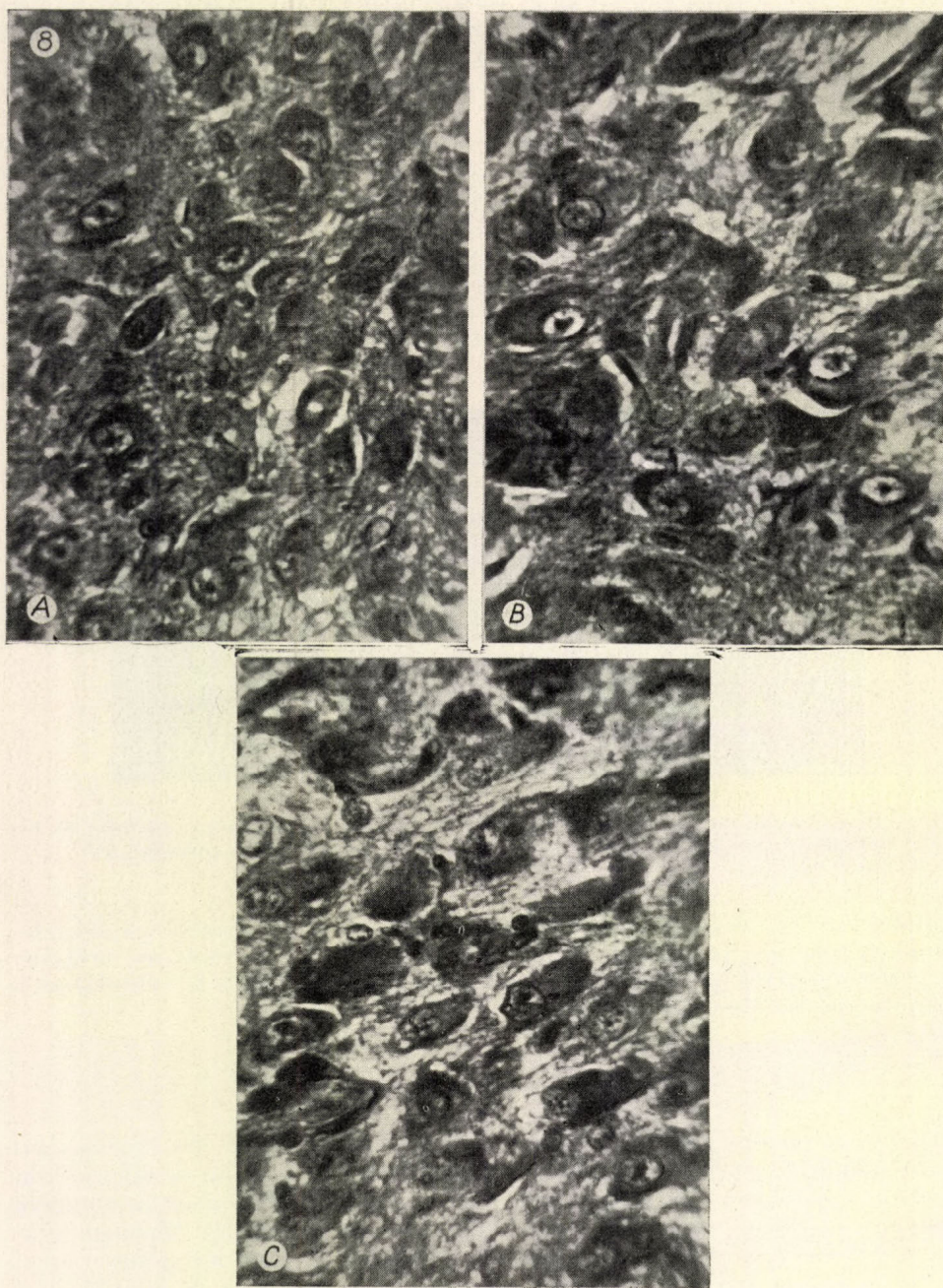


Fig. 8. Noyau supra-optique du lièvre. A. Lièvre témoin. — B. Lièvre soumis à l'émotion pendant 7 jours: hypertrophie des cellules et des noyaux. — C. Lièvre sous l'effroi pendant 14 jours: la grandeur des cellules et des noyaux diminuent par rapport au lièvre précédent

Sous l'influence de l'émotion, les cellules neuro-glandulaires du NSO réagissent très vite par une hypertrophie du corps cellulaire, du noyau et du nucléole (fig. 8). La substance neurosécrétrice intercellulaire et interstitiel sont beaucoup moins présentes chez les animaux du II et III groupe, aussi bien que la substance de NISSL. Le cytoplasme devient plus transparent chez les animaux du groupe II, les fibres sont longées de très peu de substance neurosécrétrice, les bords cellulaires bombés. La zone cytoplasmique périnucléaire est dégranulée, sous forme d'auréole, les nucléoles le plus souvent à la périphérie du noyau, vacuolisés, uniformément colorés et arrondis, soit phloxinophiles, soit CAH-positifs ou effilés, passant à travers la membrane nucléaire dans le cytoplasme.

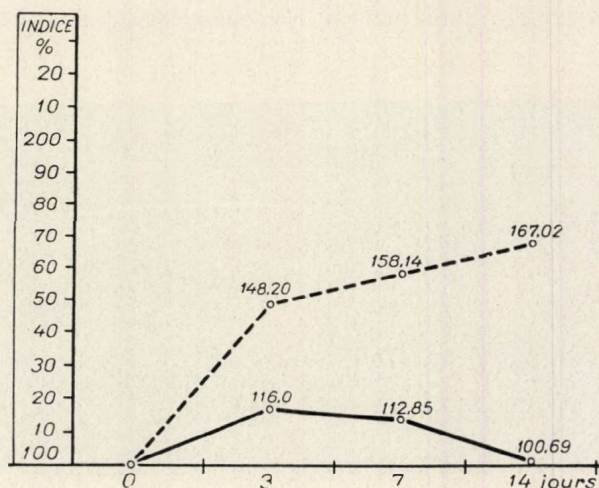


Fig. 9. Graphique des variations du volume nucléaire et du volume nucléolaire des cellules neuro-glandulaires du noyau supra-optique du lièvre (sous l'influence de l'émotion). Indice d'augmentation est donné en % par rapport à la valeur normale (0). Légende:

————— Volume nucléaire
 Volume nucléolaire

Le volume nucléaire atteint son maximum chez les animaux du groupe II, en baissant ensuite et revenant à la normale chez les animaux du groupe IV. Le volume des nucléoles augmente progressivement et cette augmentation persiste pendant toute la durée de l'expérience (fig. 9).

Chez les lièvres sacrifiés après 14 jours de l'expérience, on trouve surtout dans la partie centrale du NSO, des cellules à type sombre, à cytoplasme uniformément coloré, phloxinophile, ou contenant de fines granulations phloxinophiles. De forme allongée ou irrégulières, elles possèdent le noyau hyperchromatique, souvent en voie de pycnose et de lyse, en subissant ainsi une fonte holocrine (fig. 10), donnant de corpuscules irréguliers que l'on trouve aussi bien entre les cellules neuro-glandulaires, qu'au niveau du tractus supra-optico-hypophysaire [31].

La réactivité stressogène émotionnelle du NPV est caractérisée par des changements dépressifs: diminution de la grandeur des cellules neuro-glandu-

lares, dont les noyaux sont également de moindre volume que chez les animaux témoins. Le volume nucléolaire cependant est plus grand. La présence des cellules neuro-glandulaires hyperchromatiques, phloxinophiles, constituent la caractéristique spéciale de la réactivité de ce noyau hypothalamique au cours du stress émotionnel.

Les capillaires sont dilatés au niveau du NSO. Nombreuses sont des cellules traversées par ces capillaires flexueux qui les séparent les unes des autres.

Sous l'influence de la peur le lobe postérieur de l'hypophyse réagit par une mobilisation et disparition de la substance CAH-positive, surtout dans la partie voisine au lobe intermédiaire. Les corps de HERRING, que l'on trouve chez les animaux du groupe III, sont rares, plus petits et moins colorés que chez les animaux témoins. Les noyaux adénopituicytaires sont déformés, souvent ratatinés, les cellules à limites imprécises chez les animaux du groupe II. Les

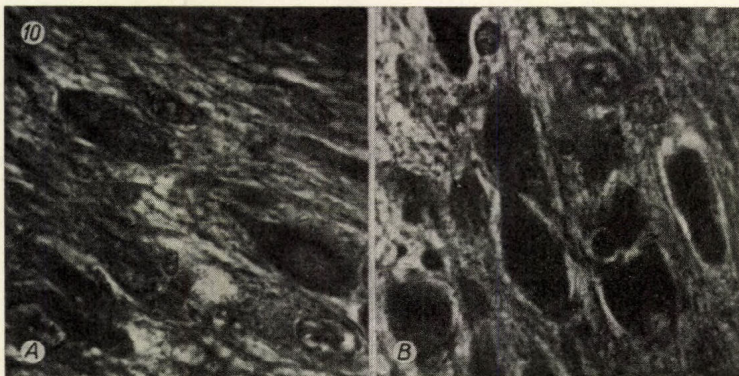


Fig. 10. Noyau supra-optique du lièvre. A. Lièvre témoin. — B. Lièvre sous l'influence de l'émotion pendant 14 jours: cellules sombres, holocrine

environs des capillaires et des vaisseaux sanguins ne contiennent pas de substance CAH-positive, qui réapparaît cependant en quantité restreinte chez les animaux du groupe IV, parallèlement à l'hypertrophie des noyaux adénopituicytaires et accumulation des corps de HERRING. La dilatation des capillaires est la plus forte chez les lièvres du groupe IV.

Le lobe intermédiaire réagit par le polymorphisme cellulaire et nucléaire. Certaines cellules hyperchromatiques, basophiles, s'insinuent entre les autres cellules à cytoplasme dégranulé, et à noyaux globuleux, excentriques, en formant d'ilôts de cellules qui se retrouvent surtout dans la région bordante du lobe postérieur de l'hypophyse. Il y en a qui se détachent et s'enfoncent isolément ou en groupes, dans le lobe postérieur. Il y a des nucléoles qui sont plus vacuolisés que chez les lièvres témoins. La présence de substance CAH-positive fibrillaire, caractéristique chez les animaux témoins entre les intermédiocytes, est très rare chez les animaux du groupe II et du groupe III.

Au début du stress émotionnel le lobe antérieur de l'hypophyse contient des cellules mal délimitées par suite d'oedème. Les cellules chromophobes et éosinophiles diminuent de nombre, celles-ci deviennent dégranulées. Parmi les

cellules basophiles, on constate la majeure présence des cellules de grande taille, dégranulées, à noyau sphérique hypochromatique et à nucléole hypertrophié. Elles sont situées dans la région centrale de l'antéhypophyse et dans la partie voisine du lobe intermédiaire (fig. 11). D'autres cellules basophiles, plus petites que les précédentes, ont des noyaux plus foncés et plus petits, le cytoplasme uniformément coloré. La présence des grandes cellules basophiles hyperchromatiques est une caractéristique dominante de la structure du lobe antérieur de l'hypophyse chez les lièvres exposés à la peur [34].

La glande thyroïde est très sensible à l'influence de l'émotion. Chez les lièvres sacrifiés le troisième jour, la structure thyroïdienne est caractérisée par

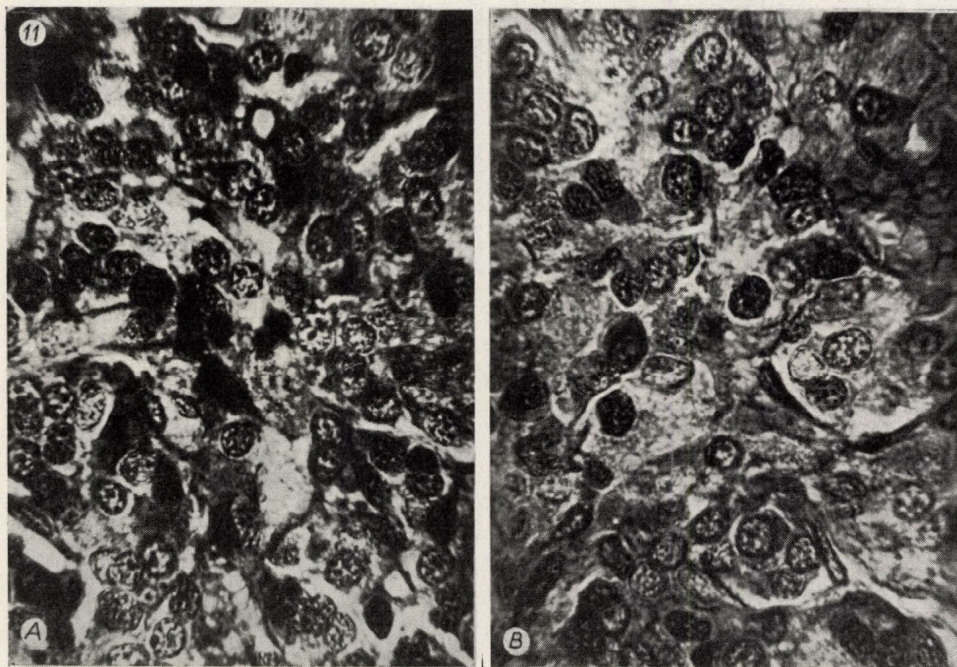


Fig. 11. Lobe antérieur de l'hypophyse. A. Lièvre témoin. — B. Lièvre soumis à l'émotion pendant deux semaines: la présence des grandes cellules basophiles dégranulées

la présence de microfollicules, à épithélium haut prismatique, avec peu de colloïde visqueux, acidophile, beaucoup de vacuoles de résorption et une hyperémie intense. Les changements prolifératifs, analogues à ceux que l'on voit dans la maladie de BASEDOW, sont dominants chez les lièvres sacrifiés plus tard (fig. 12). A la fin de l'expérience, à côté des microfollicules vides, on trouve des follicules plus grands, élargis, avec invagination de bourrelets épithéliaux, capillaires dilatés inclus, aussi bien que de follicules dont l'épithélium devient plus bas, avec réapparition de la colloïde [29, 30].

Les glandes surrénales: chez les lièvres des groupes II et III, la zone glomérulaire est moins large que chez les témoins. En faisant l'étude comparative

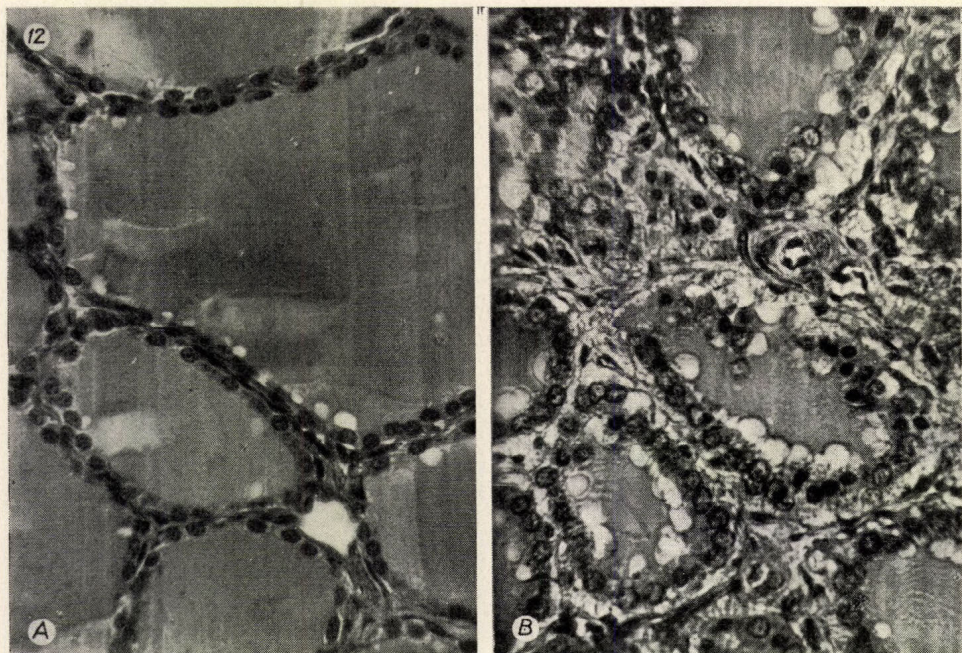


Fig. 12. Glande thyroïde. A. Lièvre témoin. — B. Lièvre soumis à l'émotion pendant 7 jours: épithélium folliculaire hypertrophique et hyperplasique

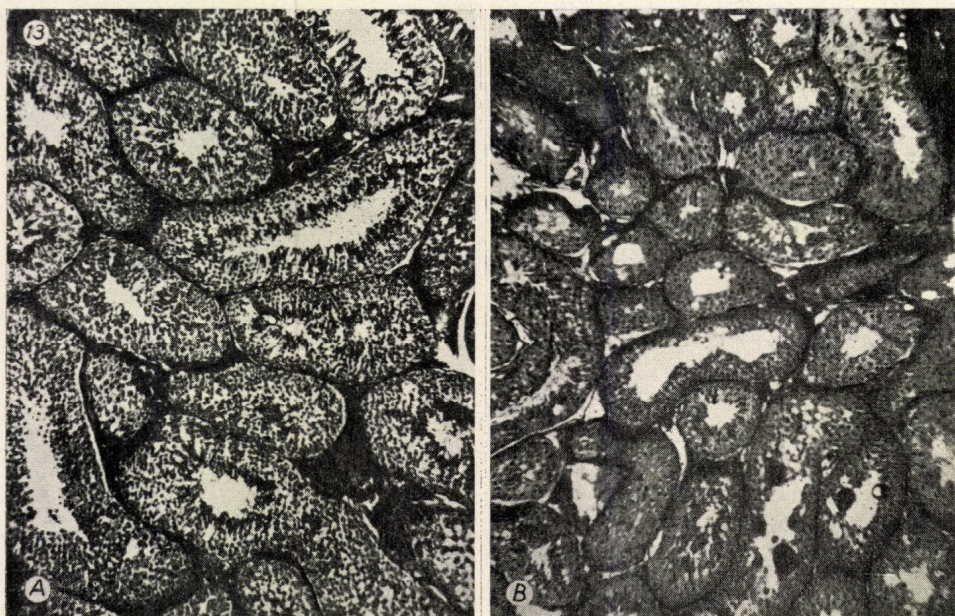


Fig. 13. Testicules. A. Lièvre témoin. — B. Lièvre sous l'effroi: changements atrophiques de l'épithélium séminal; terratocytes

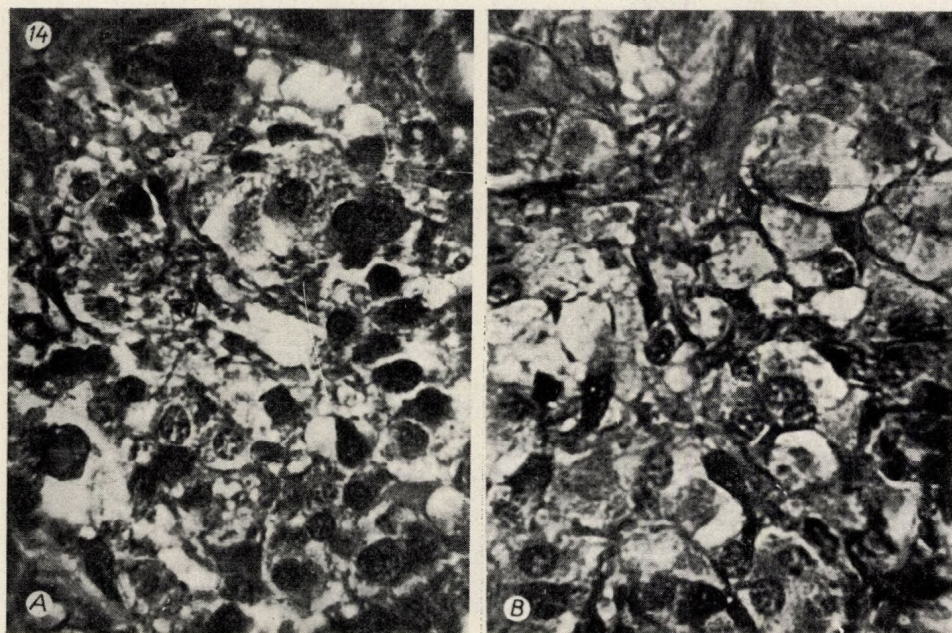


Fig. 14. Glande pinéale. A. Lièvre sous l'influence de l'effroy pendant 7 jours. — B. Lièvre sous l'effroy pendant 14 jours: restitution de la structure glandulaire par hyperplasie des pinéocytes

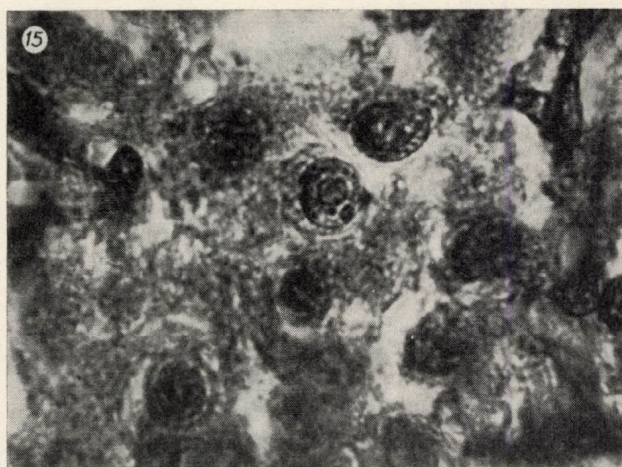


Fig. 15. Glande pinéale (région périphérique). Lièvre sous l'influence de l'effroy pendant 7 jours: vacuolisation du nucléole, corpuscules perinucléolaires

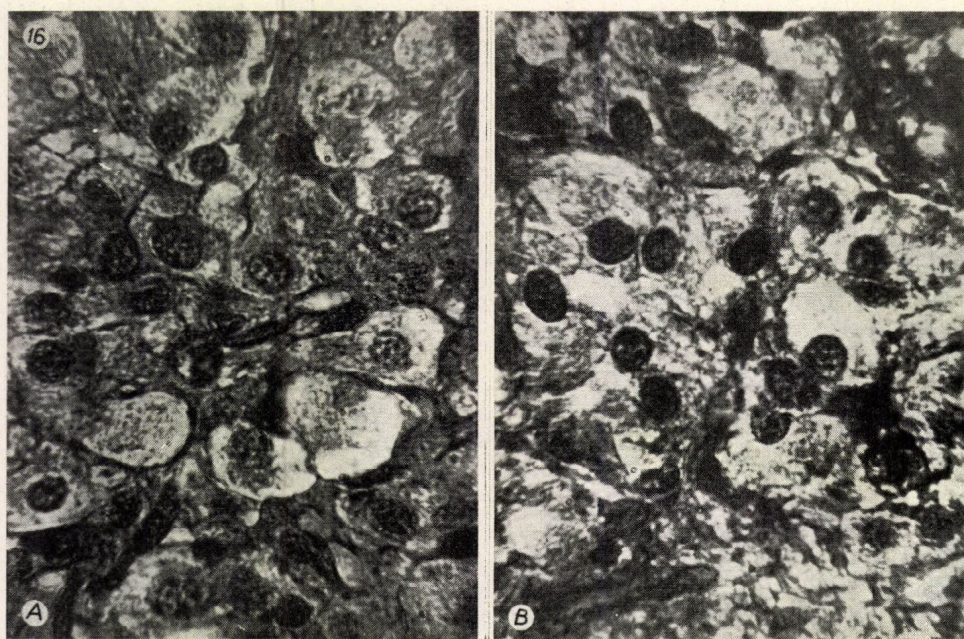


Fig. 16. Glande pinéale (région périphérique). A. Lièvre témoin. — B. Lièvre 14 jours sous l'influence de l'effroi: les cellules claires réapparaissent, les noyaux atteignent la grandeur et la forme qui s'approchent à la normale

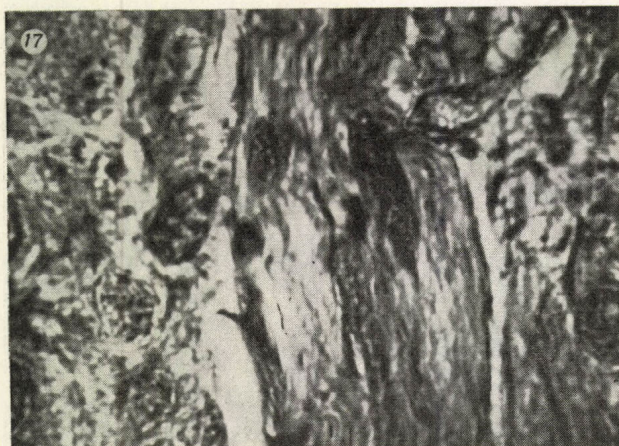


Fig. 17. Glande pinéale. Lièvre sous l'influence de l'effroi pendant 14 jours, et traité à la réserpine: fibres nerveuses CAH-positives dans un faisceau nerveux intraglandulaire.

de la cortico-surrénale sur les coupes faites en série, nous n'avons pas pu constater ni de phénomènes d'hyperplasie, ni de phénomènes de décharge ou de surcharge de corticocytes en substance soudanophile dans la zone fasciculée des deux premiers groupes. Cependant la zone glomérulaire des lièvres sacrifiés à la fin de l'expérience, présente ici et là à côté des parties atrophiques aussi des régions caractérisées par une hypertrophie et hyperplasie de ses cellules. La substance médullaire réagit par dégranulation des médullocytes, suivie d'une hypertrophie et hyperplasie, aussi bien qu'avec hyperémie [34].

La part des testicules dans le déterminisme du stress émotionnel s'exprime par une forte dépression du procès spermatogénétique. L'épithélium devient atrophique poursuivi de raréfaction d'élément cellulaires spermiogènes, et formation de terratocytes uni- et multinucléaires (fig. 13). Les tubes seminifères sont plus étroits, la membrane basale épaissie. Les cellules interstitielles de LEYDIG sont intactes, même hypertrophiques et hyperplasiques [34].

La glande pinéale des lièvres soumis à l'émotion pendant sept jours, réagit par un oedème interstitiel, foyers hémorragiques et atrophie des pinéocytes (fig. 14). Les noyaux sont polymorphes, beaucoup d'entre eux contiennent de corpuscules sphériques phloxinophiles ou de vacuoles. Les corpuscules sont uniques ou concentriques, repartis sous forme de satellites autour d'un corpuscule central (fig. 15). Les kystes sont formés par désintégration des pinéocytes, contenant souvent de formations acervulaires. Celles-ci sont ici et là CAH-positives. Chez les lièvres sacrifiés à la fin de la deuxième semaine, la structure de la glande pinéale réagit par des changements d'ordre progressif: hyperplasie des pinéocytes; nombreux sont pinéocytes à double noyau. Les corpuscules nucléaires qui participent dans la formation des amas acervulaires sont moins nombreux; les pinéocytes à cytoplasme spumeux réapparaissent (fig. 16). La présence des fibres CAH-positives est plus fréquente, phénomène superposable à celui que nous avons constaté sous l'influence de la réserpine (fig. 17); l'hyperémie capillaire persiste [32, 36].

Influence d'immobilisation

La description des changements réactifs du système neuro-endocrine chez les animaux exposés à l'influence du bruit et des vibrations d'une part, et à l'influence de la peur d'autre part, avait pour but de donner la morphologie neurosécrétoire stressogène du complexe hypothalamo-hypophysaire par rapport à d'autres glandes endocrines pendant un temps plus ou moins prolongé. L'expérience faite sur les animaux soumis à l'immobilisation, avait pour but de voir quelles sont les manifestations stressogènes du complexe hypothalamo-hypophysaire, concernant surtout la neurosécrétion, à l'état aigu. C'est pour cela que cet exposé ne se rapportera qu'au noyau supra-optique et au lobe postérieur de l'hypophyse.

Les cellules neuro-ganglionnaires du NSO s'hypertrophient, le cytoplasme est transparent, surtout dans la partie périnucléaire (fig. 18). La substance de NISSL est disparue dans beaucoup de cellules. Quelques-unes en contiennent sous forme de croissant repoussé à la périphérie. La substance neurosécrétrice est beaucoup plus rare que chez les animaux témoins. Si on la trouve, elle est sous forme de petites granulations bleu-grisâtre, remplissant soit la racine axonale, soit incluse dans le cytoplasme. Les noyaux sont plus grands

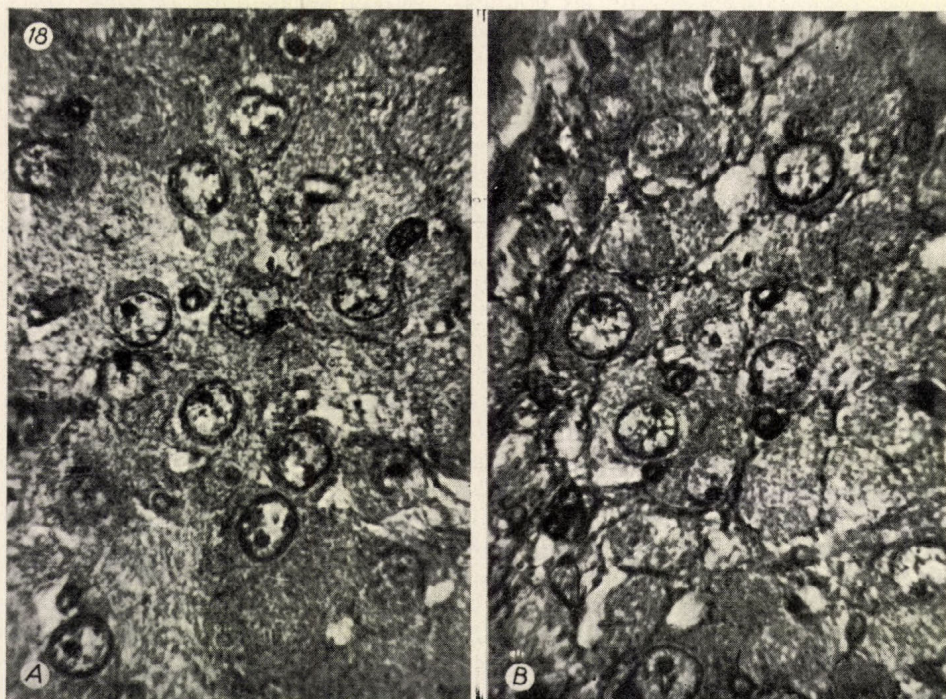


Fig. 18. Noyau supra-optique du rat. A. Rat témoin. — B. Rat sous l'influence d'immobilisation: hypertrophie des cellules neuro-glandulaires et des noyaux.

que chez les témoins, excentriques, à nucléole hypertrophié, accolé à la membrane nucléaire, présentant ici et là des vacuoles dont le contenu éclate dans le cytoplasme. Les capillaires dilatés s'insinuent entre les cellules neuro-glandulaires faisant autour d'elles une barrière limitante nette.

Le lobe postérieur de l'hypophyse est caractérisé par la disparition massive de la substance CAH-positive, aussi bien de celle disposée autour des capillaires et des vaisseaux sanguins, que de celle de la zone de contact avec le lobe intermédiaire. Les adénopituicytes sont à limites imprécises, à noyaux polymorphes, différemment riches en chromatine.

Influence de l'extrait épiphysaire

La structure du NSO des rats n'ayant reçu qu'une seule injection d'extrait, et sacrifiés après 24 heures, est différente de celle des rats témoins. Les cellules neuro-glandulaires sont atrophiques (fig. 19 et 20). Le corps cellulaire est petit, aussi bien que le noyau et le nucléole. L'interstice est vacuolaire; les limites cellulaires sont moins nettes. Dans nombreuses cellules le cytoplasme est de structure homogène, phloxinophile, la substance de NISSL inégalement présente. Il y a des cellules qui la contiennent dans la région périnucléaire,

d'autres dans la région périphérique. L'existence du grand nombre de cellules hyperchromatiques est frappante. Il y en a qui sont à bord déchiqueté, très irrégulières, d'autres allongées, multiangulaires ou ovales. Les noyaux sont dans les unes de structure homogène, déformés, sans nucléoles visibles; dans les autres on ne voit que ses particules caryorhéctiques. En suivant le sort de ces cellules dans les nombreuses coupes faites en série, nous nous sommes rendus compte de la transformation de ces cellules sombres en amas phloxinophiles de différente taille, donnant un produit qui se rencontre entre les cellules à allure conservée, soit sous forme de grains, soit sous forme d'amas rappelant les corps de HERRING. Quant au produit neurosécrétoire CAH-positif, il est plus

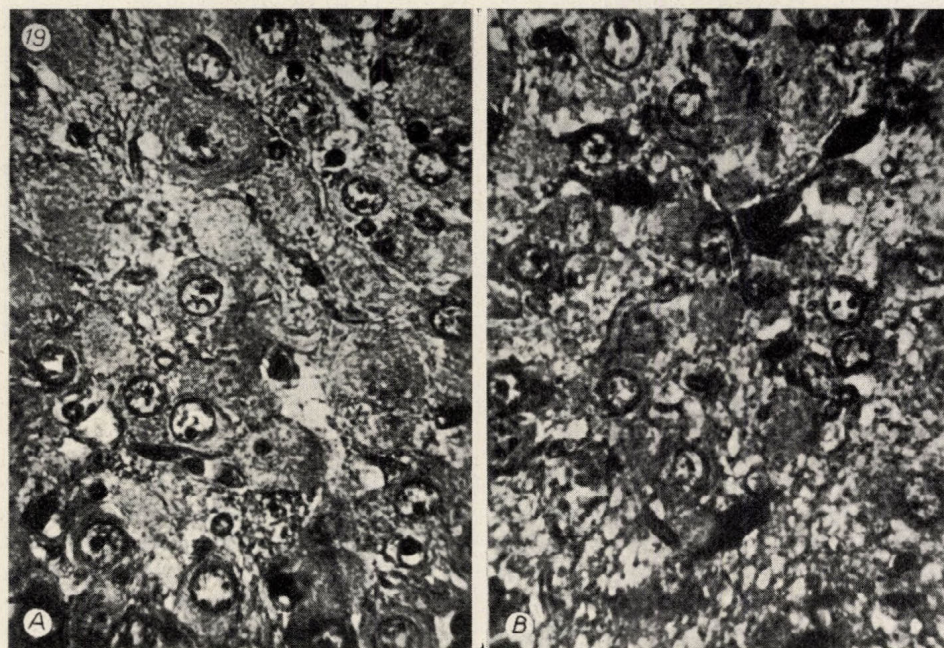


Fig. 19. Noyau supra-optique. A. Rat témoin. — B. Rat traité à l'extrait épiphysaire: atrophie des cellules neuro-glandulaires, cellules sombres

abondant dans les cellules que dans les interstices. On n'en trouve pas dans les cellules à type sombre, ni sous forme de perles interstitielles, typiques chez les rats témoins.

Le lobe postérieur de l'hypophyse des rats traités à l'extrait épiphysaire, diffère par sa structure de celui des rats témoins. La substance CAH-positive qui longe le bord postérieur du lobe est plus abondante, les corps de HERRING plus chromophiles. Les adénopituicytes sont mieux délimités.

Chez les rats qui ont été exposés à l'immobilisation, et ayant reçu préalablement l'injection de l'extrait épiphysaire, la réactivité stressogène du NSO est beaucoup moindre que chez les rats non traités. Cette atténuation se rapporte aussi bien aux volumes nucléaires et nucléolaires qu'à la grandeur des

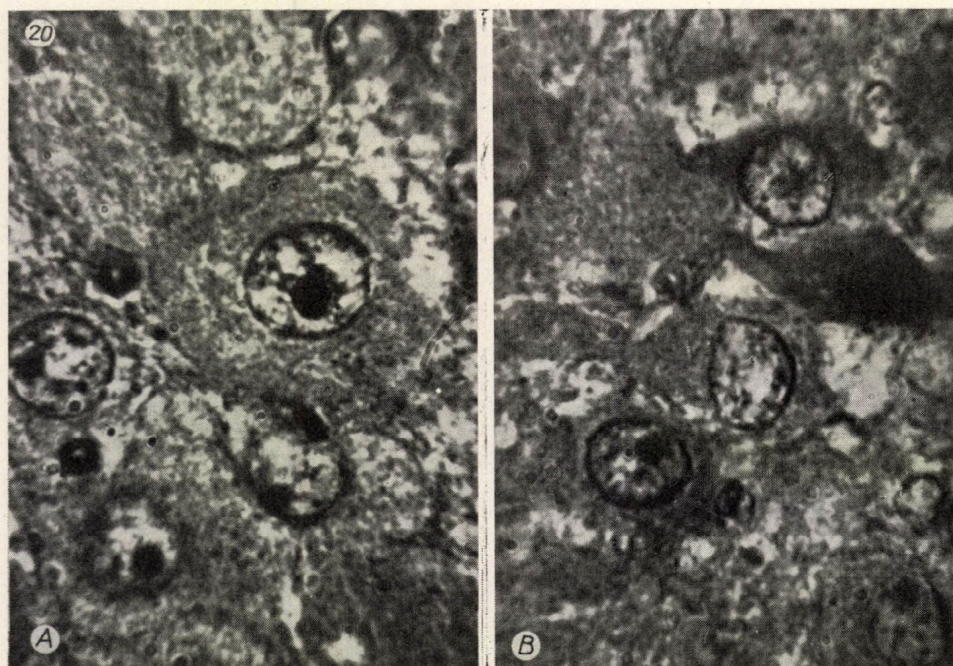


Fig. 20. Noyau supra-optique. A. Lièvre témoin. — B. Lièvre traité à l'extrait épiphysaire: les noyaux et les nucléoles sont plus petits, une cellule en fonte holocrine

cellules neuro-glandulaires. Nombreux sont noyaux qui ont la même grandeur et allure que chez les rats témoins. La transparence de cytoplasme est moindre, on trouve la substance de NISSL occupant la région périphérique, même la zone périnucléaire. On trouve des cellules sombres, de même aspect que chez les animaux normaux traités seulement à l'extrait épiphysaire, mais en nombre beaucoup plus restreint. L'hyperémie capillaire est moins intense que chez les animaux non traités mais exposés à l'immobilisation.

La réactivité stressogène du lobe postérieur est également fortement atténuée par l'extrait épiphysaire. Ceci se rapporte surtout à la moindre mobilisation de la substance CAH-positive et à l'hyperémie.

Discussion

Le bruit et les vibrations d'une part, et la peur d'autre part, présentent deux facteurs agressifs «neurotropes», que nous avons exprès choisis pour l'étude de la réactivité stressogène neurosécrétoire du complexe hypothalamo-hypophysaire. L'effet nocif d'excitations auditivo-vibratoires est bien connu en hygiène de travail. Les changements réactifs que nous avons constatés démontrent que le stress auditivo-vibratoire surpasse largement le cadre de l'oreille interne et trouve son échos dans le système neuro-endocrine aussi bien que dans le système somatique [23]. Le même est l'effet des émotions: elles déclenchent des réactions neuro-endocrines et des réactions somatiques [34,49].

Les variations histo-physiologiques du NSO et du NPV sous l'influence du bruit et des vibrations, donnent la preuve de la prise active de cette région hypothalamique dans le déterminisme du syndrome d'adaptation. Les résultats obtenus démontrent que l'effet stressant de ces deux facteurs agressifs extéroceptifs passe par la voie hypothalamo-hypophysaire. Ils sont la preuve expérimentale de l'existence du réflexe phono-hypothalamo-hypophysaire qui passe par la voie connue des liaisons réunissant les noyaux vestibulaires à l'hypothalamus par le faisceau vestibulo-longitudinal ascendant [40].

La structure dynamique du NSO et du NPV des lièvres soumis à l'émotion, présente une preuve morphologique de la réactivité adaptative de ces noyaux hypothalamiques aux agressions émotionnelles, et donnent la base matérielle de l'effet adiurétique de la peur connu déjà par CLAUDE BERNARD et bien étudié par VERNEY [48].

La pauvreté des noyaux hypothalamiques en substance neurosécrétoire, observée au début et à la moitié de la durée des deux premières expériences, marche de pair avec la pauvreté et la disparition de la substance CAH-positive du lobe postérieur de l'hypophyse. Ceci parle en faveur que l'excrétion, l'utilisation et la mobilisation de cette substance de ses dépôts, se déroulent pour les besoins de l'organisme. De même, sous les mêmes conditions expérimentales mais au cours de la deuxième moitié de la durée de l'expérience, et à sa fin, l'atténuation d'hyperactivité neuro-glandulaire est parallèle à la déposition progressive du matériel neurosécrétoire dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Ce phénomène parle en faveur d'une modération adaptative de la réaction stressogène du complexe hypothalamo-hypophysaire. Il en provient que la réactivité stressogène neurosécrétoire se déroule en deux phases: une phase d'hyperactivité et une phase d'activité modérée. L'hypertrophie des cellules neuro-glandulaires, des noyaux et des nucléoles, suivie de leur diminution progressive, sous l'influence du bruit et des vibrations d'une part; l'augmentation du volume des noyaux et des nucléoles, suivie d'une diminution du volume nucléaire revenant même à la normale, chez les animaux soumis à l'effroi d'autre part, présentent le test morphologique de la réactivité stressogène hypothalamique biphasique. La morphocinétique nucléolaire observée au cours de ces expériences, est la résultante de son activité élective: le nucléole est le centre actif d'élaboration d'acides nucléiques et des protéines [18], le plus intimement lié au procès neurosécrétoire [5, 6, 17, 43].

La réponse morphologique de l'hypothalamus et du lobe postérieur de l'hypophyse, constatée chez les animaux immobilisés, donnent aussi la preuve d'une hyperactivité des cellules neuro-glandulaires du NSO. La substance neurosécrétée hypothalamogène et ses dépôts dans le lobe postérieur de l'hypophyse, sont vite mobilisés pour les besoins adaptatifs de l'organisme. Cette expérience démontre que l'hypothalamus, au moins son NSO, et le lobe postérieur de l'hypophyse, sont des régions du complexe hypothalamo-hypophysaire qui réagissent promptement dans le syndrome d'adaptation.

Au cours de l'exposé sur les réactions du complexe hypothalamo-hypophysaire aux excitations phono-vibratoires et à l'émotion, nous avons brièvement décrit les réactions d'autres partenaires du système neuro-endocrine. Ceci a été fait pour pouvoir démontrer la part corrélatrice d'autres glandes endocrines dans le mécanisme du même syndrome d'adaptation. C'est ainsi que d'après les changements structuraux observés dans la glande thyroïde et dans les surrénales, on peut dire que l'effet stressogène du bruit et des vibrations est d'ordre

thyroïdrotrope et adrénotropotrope, tandis que l'effet de l'émotion est d'ordre thyroïdrotrope très prononcé, la fonction adrénotropotrope antéhypophysaire n'étant pas touchée. La richesse de l'hypophyse en grandes cellules basophiles dégranulées de grande taille, surtout chez les animaux soumis à l'effroi, et l'hyperéosinophilie chez les animaux exposés à l'influence phono-vibratoire, certifient l'hyperactivité thyroïdrotrope chez les premiers et l'hyperfonction thyroïdrotrope et adrénotropotrope chez les seconds. La dépression de l'épithélium séminal présentent une expression morphologique de la dissociation stressogène de la fonction gonadotropotrope du lobe antérieur de l'hypophyse, la fonction FSH étant nettement diminuée.

Une dissociation à part mérite le comportement stressogène de la glande pinéale. Cette glande à sécrétion interne n'a pas eu sa place dans le syndrome d'adaptation jusqu'à nos recherches antérieures concernant les variations de sa structure sous les différentes conditions expérimentales [32, 37]. Que ce soit sous l'influence du bruit associé aux vibrations, que ce soit sous l'influence de la peur, sa réaction stressogène est biphasique: après une phase de dépression, présentée par atrophie et raréfaction des pinéocytes, s'installe une phase de réaction progressive sous forme des cellules glandulaires. Sous l'influence du bruit et des vibrations, la phase initiale involutive de la glande pinéale est parallèle à l'hyperactivité des noyaux supra-optique et para-ventriculaire, de la glande thyroïde et des glandes surrénales, de l'involution de la spermatogénèse et de l'hyperplasie de la glande interstitielle. La phase ultérieure de sa réactivité progressive est caractérisée par une atténuation de l'hyperactivité hypothalamique, des surrénales et de la thyroïde. Sous l'influence de l'émotion les signes involutifs de sa structure marchent de pair avec l'hyperactivité du noyau supra-optique, de la glande thyroïde, avec la dépression de la zone glomérulaire des surrénales, hyperplasie de la glande interstitielle. Cependant la structure dynamique de l'épiphyse d'ordre progressif, constatable à la fin de l'expérience, est parallèle à une diminution de l'activité du NSO, de l'hyperthyroïdie et à une hyperplasie de la zone glomérulaire. Il ressort de ces observations que le comportement de la glande pinéale au cours du stress auditivo-vibratoire et du stress émotionnel est identique, et se passe en deux phases citées: phase de dépression et phase de stimulation. La deuxième phase s'établit à la période où le complexe hypothalamo-hypophysaire subit certaine atténuation de son hyperactivié stressogène réactive.

La réactivité stressogène hypothalamique est opposée à celle de l'épiphyse: au noyau supra-optique en hyperactivité correspond la glande pinéale en dépression, et inversement. De ce fait se pose la question d'elle même de l'antagonisme de l'hypothalamus au moins son noyau supra-optique, et de l'épiphyse. La glande pinéale n'agirait-elle pas à titre freinateur sur certains centres hypothalamiques régulateurs des différentes fonctions antéhypophysaire [1, 10, 11, 13, 41]? L'effet antigonadotropotrope, antiadrénotropotrope et anti-thyroïdrotrope de l'extrait épiphysaire [20, 32] ne passe-t-il pas par le relais hypothalamique? Pour pouvoir répondre à ces questions, nous avons fait la recherche sur l'influence de l'extrait épiphysaire sur la structure hypothalamique, mentionnée dans cet exposé. Les résultats obtenus ont démontré l'atrophie des cellules neuro-glandulaires du NSO et apparition des cellules hyperchromatiques en grand nombre, en fonte holocrine. Pour savoir si ces changements structuraux signifient la dépression de la fonction adiurétique du NSO, nous avons examiné la diurèse des rats, pendant 24 heures, ayant reçu une injection

de l'extrait épiphysaire. La forte diurèse chez les rats traités démontre l'effet diurétique de l'extrait pinéal employé (fig. 21), de son effet antagoniste à la fonction adiurétogène du NSO. Les résultats de cette expérience sont en concordance avec les changements structuraux dépressifs du NSO. Ils sont la preuve que l'effet de l'extrait pinéal passe par le relais hypothalamique.

L'action protectrice de l'extrait épiphysaire contre l'effet stressant de l'immobilisation sur la structure hypothalamique, donne aussi l'indication sur le rôle de cette glande dans le cadre du système neuro-endocrinien. Le même effet protecteur se manifeste également par rapport à la structure du thymus, ce qui fera l'objet d'une étude à part.

La question de la valeur fonctionnelle des cellules à type sombre, dont la présence est constatable surtout au cours du syndrome d'adaptation, aussi bien que sous l'influence de l'extrait épiphysaire, présente un problème à part [8].

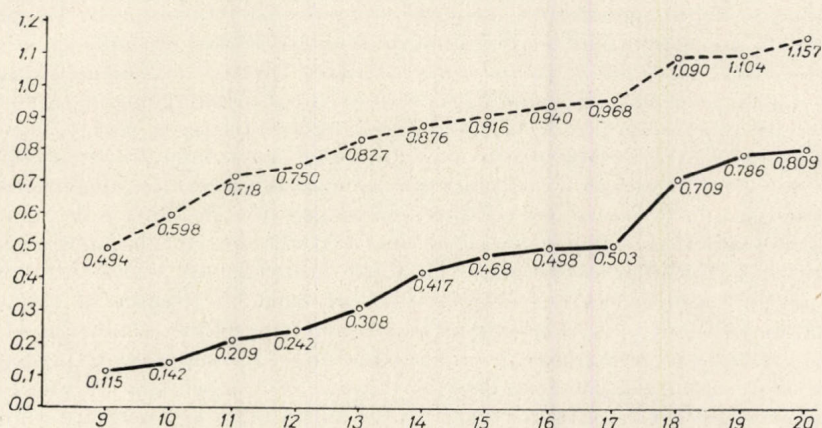


Fig. 21. Graphique de diurèse. Légende: Ordonnée — quantité d'urine en ccm.
Abscisse — temps:

———— Groupe témoin
----- Groupe traité à l'extrait épiphysaire

La phloxinophilie dominante de ces cellules, l'homogénéisation de leur noyau et leur fonte holocrine, phénomènes constatés aussi par d'autres auteurs [7, 12, 15, 16], présentent-elles un procès catabolique ou anabolique? Les cellules hyperchromatiques sont-elles des cellules spéciales, différenciées de l'hypothalamus, ou expression d'un stade involutif des cellules neuro-glandulaires neuro-sécrétrices? Étant donné que ces cellules se trouvent en grand nombre à l'état de stress dans la phase d'atténuation d'hyperactivité hypothalamique; étant donné que l'on en trouve en grand nombre chez les animaux traités par l'extrait épiphysaire, qui possède un effet diurétique, on pourrait supposer que ces cellules hyperchromatiques sont l'expression morphologique de la diminution fonctionnelle adiurétogène de l'hypothalamus. Par opposition à la substance neurosécrétrice CAH-positive, la substance phloxinophile serait un produit des cellules neuro-glandulaires dont la valeur biologique serait différente de celle du produit neurosécrétoire CAH-positif. L'hypertrophie des cellules neuro-

glandulaires en état de l'hyperfonction et les changements regressifs des cellules à type sombre à l'état de dépression hypothalamique, sont deux phénomènes très intimement liés l'un à l'autre. Ils demandent des recherches ultérieures aussi bien par rapport à l'existence supposée de l'hormone diurétine, antagoniste de l'adiurétine, que par rapport à des hormones hypothalamogènes anté-hypophysorégulatrices.

La présence constatée des cellules à type sombre contribue également aux discussions sur l'origine de la substance neurosécrétoire. D'après l'opinion de BARGMANN et de son Ecole [3], de STUTINSKY [45, 46] et d'autres auteurs, le produit neurosécrétoire formé dans le corps cellulaire descend le long des fibres amyéliniques du tractus supra-optico-hypophysaire vers le lobe postérieur de l'hypophyse où il est emmagasiné selon les besoins de l'organisme. Les opinions issues de l'Ecole de STÖHR [12, 14, 15, 16] expriment une «dégénérescence physiologique», catégoriquement niée par certains auteurs [2]. ROUSSY et MOSINGER [40] et MOSINGER [38] croient à une «neuronolyse» et à l'existence d'une «neuricrinie axonale et neuricrinie terminale». D'après les résultats de nos études sur le problème de neurosécrétion obtenus au cours de ces recherches, aussi bien qu'au cours d'autres travaux expérimentaux [28, 35, 38], nous croyons que la neurosécrétion hypothalamogène, manifestation de l'activité physiologique de la cellule neuro-glandulaire, la sécrétion et l'excrétion du produit neurosécrétoire, sont l'apanage aussi bien du corps cellulaire que de son prolongement axonique; que la «neuronolyse» et «dégénérescence physiologique», la présence des cellules sombres en voie de fonte holocrine, sont une manifestation morpho-dynamique de l'activité des cellules neuro-glandulaires surtout d'origine stressogène. La fonte holocrine du corps cellulaire est suivie de la fonte de ses prolongements, car ceux-ci, d'après la théorie de neurone, ne peuvent plus exister sans leur centre trophique, génétique et fonctionnel. La neurosécrétion est un phénomène vital du complexe hypothalamo-hypophysaire qui s'adapte aux besoins donnés de l'organisme et que l'on ne peut pas schématiser ni encadrer dans un tel ou tel type de l'activité cellulaire. Les corps de HERRING, ceux CAH-positifs, ceux centrés par une substance phloxinophile, ceux purement phloxinophiles, aussi bien que les particules longeant les fibres nerveuses, CAH-positifs ou négatifs, sont des formations pouvant provenir du corps cellulaire ou être d'origine axonale. Les expériences que nous avons faites sur l'influence de la lumière et de l'obscurité sur le complexe hypothalamo-hypophysaire [33] laissent à croire aussi à la formation de la substance CAH-positive intraneurohypophysaire d'origine adénopituicytaire.

La variabilité de la structure hypothalamique sous l'influence de différents facteurs écologiques que nous avons étudiée antérieurement [28, 31, 33, 35] d'une part, et la manifestation de la réactivité stressogène exposée dans ce travail d'autre part, démontrent que le tissu hypothalamique neuro-glandulaire subit la disparition physiologique de ses propres cellules par leur désintégration. Les cellules neuro-ganglionnaires binucléaires et multinucléaires, aussi bien que les cellules en pont, ont été considérées par certaines auteurs comme des cellules de renouvellement du tissu neuro-glandulaire [12, 14, 15, 40]. Au cours de nos études sur l'influence du bruit et des vibrations sur l'hypothalamus des lapins et des rats [26], nous avons décrit la présence au niveau d'hypothalamus des cellules neuroblastiques, identiques aux métaneurogonies de CELESTINO DA COSTA, que nous avons crues d'être cellules d'origine de sub-

stitution des cellules neuro-glandulaires disparues par fonte holocrine stressogène intense. Laissant l'exposé de ce problème à la base des recherches décrites dans ce travail, aussi bien que sa discussion, pour une étude à part, nous croyons que dans l'interprétation de la morphocinétique des noyaux hypothalamiques neurosécrétoires sous les différentes conditions expérimentales, aussi bien que chez les animaux normaux, il faut tenir compte que l'histo-physiologie de l'hypothalamus est constamment soumise aux changements très variables, très intimement liés au rythme journalier et saisonnier du système neuro-endocrine entier.

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est la région principale du système neuro-endocrine pour le déterminisme du syndrome d'adaptation. La réactivité stressogène du complexe hypothalamo-hypophysaire constatée au cours de ces recherches portent à croire que la substance neurosécrétrice représente un véhicule des matières nécessaires pour le maintien de l'équilibre du système neuro-endocrine et pour la protection de l'organisme contre les agressions.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASSENMACHER, I. (1957) Le rôle de l'hypothalamus dans les régulations hypophysaires. *Presse Médicale*, (75), 1670—1671.
2. BACHRACH, D. (1957) Über einige Probleme der hypothalamischen Neurosecretion. III. *Z. Zellforsch.*, **47**, 147—157.
3. BARGMANN, W. (1954) Das Zwischenhirn-Hypophysensystem, Berlin.
4. BENOIT, J., ASSENMACHER, I. (1955) Le contrôle hypothalamique de l'activité pré-hypophysaire gonadotrope, *J. de Physiol.*, **47**, 427—567.
5. BRACHET, J. (1952) Le rôle des acides nucléiques dans la vie de la cellule et de l'embryon. Actualités biologiques, Paris.
6. CASPERSON, T. (1958) Cell growth and cell function. New York.
7. COLLIN, R., BARRY, J. (1954) Variétés holocrine, apocrine et mérocrine de la neuro-sécrétion dans le liquide céphalorachidien des cellules du noyau préoptique chez le crapaud. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 1457.
8. ERÄNKÖ, O. (1951) The cytology of the nucleus supra-opticus of the rat. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenniae*, **29**, 158—173.
9. FORTIER, C. (1952) Facteurs humoraux et nerveux de la réponse hypophyso-surrénalienne au stress. *Acta Neuroveget.*, **5**, 55—131.
10. GUILLEMIN, R., ROSENBERG, B. (1955) Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. *Endocrinology*, **57**, 599—607.
11. GUILLEMIN, R., HEARN, R. W., CHECK, R. W., HOUSHOLDER, E. D. (1957) Control of corticotrophin release: further studies with in vitro methods, *Endocrinology*, **60**, 488—506.
12. GOEBELS, H. (1957) Histologische Veränderungen des Nervengewebes im Bereich des Hypothalamus nach experimentellen Eingriffen. *Acta Anatomica*, **30**, 307—325.
13. GREER, M. A., ERWIN, H. L. (1956) Evidence of separate hypothalamic centres controlling corticotropin and thyrotropin secretion of the pituitary. *Endocrinology*, **58**, 665—670.
14. HAGEN, E. (1953) Morphologische und experimentelle Untersuchungen am Hypophysen-Zwischenhirnsystem. *Verh. Anat. Ges.*, **51 Versammlung**, 93—95.
15. HAGEN, E. (1955) Über die feinere Histologie einiger Abschnitte des Zwischenhirns und der Neurohypophyse. II. Morphologische Veränderungen im Zwischenhirn des Hundes nach Pankreatoectomie. *Acta Anatomica*, **25**, 1—33.
16. HAGEN, E. (1957) Morphologische Beobachtungen im Hypothalamus und in der Neurohypophyse des Hundes nach Teilläsion des Infundibulum. *Acta Anatomica*, **31**, 193—219.
17. HYDEN, H. (1943) Die Funktion des Kernkörperchens bei der Eiweißbildung in Nervenzellen. *Z. mikr.-anat. Forschung*, **54**, 96—130.
18. LINDSAY, A. H., BARR, M. L. (1957) Further observations of nuclear structures during depletion and restoration of NISSL material. *J. Anat.*, **89**, 47—62.

19. MIALHE-VOLOSS, C. (1956) Action de l'hydrocortisone sur le complexe hypothalamo-hypophysaire dans les agressions systémiques et neurotropes. *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 1165—1168.
20. MILCOU, St. (1957) L'épiphyse — glande endocrine. *Lucrarile Congresului National de Stiinta Medicala*, Bucarest.
21. MILIN, R. (1948) Influence d'excitations sonores sur la structure de l'hypophyse. *Medicinski Pregled*, (2), 37—42.
22. MILIN, R. (1949) La part du système endocrinien et du système neurovégétatif dans la pathogénèse d'ulcères gastro-duodénaux. *Srpski Arhiv*, **47**, 205—219.
23. MILIN, R., LIKAR, I., KOSAK, O. (1951) Influence du bruit et des vibrations sur le système neuro-endocrine. *Medicinski Archiv*, **22**, (2—3), 13—34.
24. MILIN, R., KOSAK, O. (1952) Influence du bruit et des vibrations sur les glandes surrénales. *C. R. Ass. Anat.*, (69), 692—703.
25. MILIN, R. (1953) Effet du bruit et des vibrations sur la glande thyroïde. *C. R. Ass. Anat.*, (75), 649—650.
26. MILIN, R. (1955) Contribution à l'étude de l'influence du bruit et des vibrations sur l'hypothalamus. *Medicinski Pregled*, (2—3), 90—97.
27. MILIN, R. (1957) La part du complexe hypothalamo-hypophysaire dans la pathogénèse d'ulcères gastro-duodénaux. *Zbornik radova VIII. Kongresa hirurga Jugoslavije*, Beograd.
28. MILIN, R. (1955) Contribution à l'étude de la part d'hypothalamus dans le syndrome d'adaptation. *Medicinski Zbornik Naučnog Društva NR Crne Gore*, (6), 227—241.
29. MILIN, R., ŠČEPOVIĆ, M. (1954) Influence du bruit et des vibrations sur les testicules de rats. *C. R. Ass. Anat.*, (78), 173—178.
30. MILIN, R., ŠTERN, P., ŠERSTNEV, E. (1957) Contribution à l'étude de l'effet du facteur émotif sur la structure hypothalamique. *C. R. Ass. Anat.*, (95), 579—586.
31. MILIN, R., ŠTERN, P., DŽINIĆ, B. (1956) Effet du largactil sur la glande thyroïde en hyperactivité des lièvres. *C. R. Ass. Anat.*, (91), 1039—1045.
32. MILIN, R. (1957) La part de l'épiphyse dans le syndrome d'adaptation. *Lucrarile Congresului National de Stiinta Medicala*, Bucarest.
33. MILIN, R. (1958) Contribution à l'étude d'influence de la lumière et de l'obscurité sur l'hypothalamus. *Pathophysiologica Diencephalica*, Wien, Springer. 159—164.
34. MILIN, R., ŠTERN, P., ŠERSTNEV, E., MUHIBIĆ, M. (1957) Effet de la réserpine et de la réserpine associée au luminal sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. *Psychotropic Drugs*, Amsterdam.
35. MILIN, R. (1957) La part de la glande thyroïde dans le syndrome d'adaptation. *I. Symposium Yugoslave sur le goitre endémique*, Beograd.
36. MILIN, R., ŠTERN, P. (1958) Influence de la réserpine sur la glande pinéale. *C. R. Ass. Anat.*, (103), 557—561.
37. MILIN, R., NEŠIĆ, Lj. (1958) Contribution à l'étude d'histo-physiologie de la glande pinéale. *C. R. Ass. Anat.*, (103), 562—565.
38. MOSINGER, M. (1954) Neuro-endocrinologie et Neuro-ergonomie, Paris.
39. MOSINGER, M. (1955) Nouvelles recherches sur le système neuro-endocrinien et la pathologie d'intégration. *C. R. Ass. Anat.*, (85), 489—506.
40. ROUSSY, G., MOSINGER, M. (1946) *Traité de Neuroendocrinologie*, Paris.
41. SAFRAN, M., SCHALLY, A. V., BENFEY, B. G. (1955) Stimulation of the release of corticotrophin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. *Endocrinology*, **57**, 439.
42. SPATZ, R. (1951) Neues über die Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus. *Acta Neurovegetativa*, **3**, 5—49.
43. STAHL, A. (1957) Recherches sur les élaborations cellulaires et la neurosécrétion dans l'encéphale des Poissons téléostéens. *Acta Anatomica, Suppl.*, (28), 1—158.
44. STURM, A. (1956) Über den gegenwärtigen Stand der Zwischenhirn-Hypophysenforschung. *Die Medizinische*, (38), 1—31.
45. STUTINSKY, F. (1957) Etude biochimique et biologique des hormones neurohypophysaires. *IV. Réunion d'Endocrinologie*, 193—242.
46. STUTINSKY, F. (1957) Recherches expérimentales sur le complexe hypothalamo-neurohypophysaire. *Arch. Anat. micr. morph. exp.*, **46**, 93—158.
47. TAMIYA, M. (1957) Cytological findings on the hypothalamic neurosecretory cells of the experimentally dehydrated dog. *Arch. hist. Jap.*, **13**, 345—353.
48. WEIL, J., BERNFELD, J. (1954) Le syndrome hypothalamique. Paris.

VERÄNDERUNGEN DER HYPOTHALAMISCHEN NEUROSEKRETION UNTER DER WIRKUNG BELASTENDER NERVENREIZE

F. BÖLÖNYI, A. ÁRVAY, J. PÓLIK und L. BALÁZSY

FRAUENKLINIK UND ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Zusammenfassung

Die permanente Anwendung belastender Nervenreize führte zur Verminderung bzw. Entleerung des morphologisch nachweisbaren Neurosekrets in den großzelligen Kerngruppen des vorderen Hypothalamus. Zugleich ergaben kernvariationsstatistische Untersuchungen die Vergrößerung der Kernvolumina (»funktionelles Kernödem«). Diese Veränderungen zeigen die Hyperfunktion des Nucleus supraopticus und paraventricularis sowie die Befriedigung des erhöhten Neurosekretbedarfes des Organismus an.

Nach den vorangegangenen — teils experimentellen, teils klinischen — Beobachtungen kam es nach gleichartigen Einwirkungen zur Steigerung der Gonadotropfunktion der Adenohypophyse.

Nach der Arbeitshypothese der Autoren kann ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Reaktionen bestehen, und sie nehmen an, daß dem Neurosekret in der hypothalamischen Steuerung der Gonadotropfunktion der Adenohypophyse eine Rolle zugeschrieben werden kann.

*

In der vorangegangenen Arbeit (Seite 95—105) haben wir darauf hingewiesen, daß in der Adenohypophyse und in den Ovarien auf Wirkung der unsererseits angewandten belastenden Nervenreize wahrnehmbare morphologische und funktionelle Veränderungen eintreten. In der Adenohypophyse verändert sich das wechselseitige Verhältnis der drei klassischen epithelialen Zellformen zugunsten der basophilen Zellen. Die Anzahl der schiffpositiven Zellen nimmt zu, ferner sahen wir ausgeprägte morphologische Beweise der gesteigerten merokrinen und holokrinen Sekretion. Aus alledem darf man schließen, daß die Adenohypophyse auf die belastenden Nervenreize nicht nur mit vermehrter ACTH-Produktion reagiert — wie aus den Versuchen von SELYE [30] hervorgeht —, sondern auch die Gonadotropinproduktion zunimmt [1]. Die Manifestation der gesteigerten Gonadotropinwirkung sahen wir in den Ovarien, in denen der Effekt in zwei Phasen auftrat. In der ersten Phase bewies die Intensivierung der Follikelreifungsprozesse die Erhöhung der FSH-, in der zweiten Phase die hochgradige Stroma-Luteinisierung die Steigerung der LH-Produktion. Im Laufe der permanenten Anwendung belastender Nervenreize waren neben diesen auf vermehrte Gonadotropinwirkung deutenden Veränderungen ausgeprägte Degeneration in einem Teil des Follikelsystems und charakteristische Veränderungen an den vegetativen Plexus der Ovarien zu beobachten. Die Umstellungen der ovariellen Funktionen ergaben sich auch aus den Veränderungen des Vaginalzyklus. Unter der Wirkung der belastenden Nervenreize kam es nach

vorübergehender Zyklussteigerung (erhöhte Follikulinwirkung) zu einem durch einzelne Östrustage unterbrochenen dauerhaften Diöstrus (erhöhter und permanenter Progesteronspiegel) [5, 6]. Mit der partiellen Degeneration des Follikelsystems waren die in den Fertilitätsverhältnissen der Versuchstiere beobachteten Veränderungen sowie die größere Zahl der totgeborenen und mißgebildeten Keimlinge in Zusammenhang zu bringen [4]. In Phosphorisotopuntersuchungen fanden wir die relative spezifische Aktivität der Hypophyse, Nebennieren und Ovarien unter der Wirkung der belastenden Nervenreize signifikant größer als bei den Kontrolltieren. Daraus kann ebenfalls auf den gesteigerten Funktionszustand der untersuchten Organe geschlossen werden [2]. Die verstärkte Gonadotropinfunktion der Adenohypophyse geht außerdem auch daraus hervor, daß bei juvenilen Albinoratten die Geschlechtsreife nach Anwendung der Belastungsreize im entsprechenden Zeitpunkt und in geeigneter Weise früher in Erscheinung trat [3], ferner aus der klinischen Beobachtung, daß in den Zeiten, in denen sich schwere psychotraumatische Situationen auf die Bevölkerung im Bereich der Klinik auswirkten, die Anzahl der Patientinnen, die mit positiver Blutungsstörung (glandulärer zystischer Hyperplasie) aufgenommen wurden, welche mit Hyperfollikulinämie in Zusammenhang zu bringen war, signifikant zugenommen hatte [6].

Aus allen diesen Beobachtungen kann gefolgert werden, daß die unsererseits angewandten belastenden Nervenreize nach den bisherigen Ergebnissen auf höchster Ebene die auch morphologisch nachweisbare Funktionssteigerung der Adenohypophyse bzw. erhöhte Gonadotropinproduktion herbeiführen. Nach diesen Resultaten lag es auf der Hand, im Zusammenhang mit der Ermittlung des Wirkungsmechanismus der belastenden Nervenreize neben den bisher festgestellten morphologischen und funktionellen Adenohypophysenveränderungen die etwaigen Umstellungen auch auf einer höheren Ebene des Hypothalamus-Hypophysensystems, im Hypothalamus, zu untersuchen. Unsere vorliegenden Versuche galten daher der Feststellung, ob die unsererseits angewandten belastenden Nervenreize die morphologischen und funktionellen Verhältnisse der vorderen großzelligen Kerngruppen des Hypothalamus beeinflussen, bzw. ob in der Neurosekretion des Hypothalamus irgendeine Veränderung festgestellt werden könne. Weiterhin untersuchten wir den Effekt der belastenden Nervenreize auf die periphere Neurosekretion.

Von den einschlägigen Literaturangaben sei vor allem die umfassende Arbeit MILINS [23-25] erwähnt, der nach verschiedenen Stresseinwirkungen (Lärm, Vibration, Immobilisierung) im Nucleus supraopticus und paraventricularis morphologische Veränderungen fand, die ihre Funktionsveränderung bewiesen. ROTHBALLER [27] sah eine ähnliche Wirkung, vermochte aber die Entleerung des Neurosekrets nur nach Einwirkungen von größter Intensität zu registrieren. KÖRPÁSSY und Mitarbeiter beschrieben nach Gerbsäuerestress [19], Kochsalz- [20] und Formalinverabreichung [21] im Hypothalamus außer auf Hyperfunktion hinweisenden Geweberscheinungen die Verminderung der morphologisch nachweisbaren Neurosekretmenge.

Methodik

Die Versuche wurden an aus gleicher Zucht stammenden, 4—5 Monate alten Albinorattenweibchen vorgenommen, die unter gleichen Umweltbedingungen lebten, das gleiche Futter erhielten und noch nicht geworfen hatten. Die belastenden Nervenreize gelangten nach dem in der vorigen Mitteilung [5] beschriebenen Verfahren zur Anwen-

dung: in dem Raum, in dem die Tiere untergebracht waren, ertönten stündlich 3 Minuten lang vier schrille Klingeln, und die Tiere wurden mit aufblitzendem, intensivem Reflektorlicht beleuchtet. Darüber hinaus wurden sie in Intervallen von 24 Stunden — stets in derselben Zeit — in dem unsererseits konstruierten Traumatisierungsschrank 5 Minuten hindurch der Wirkung von intensiven Schall-, Licht- und elektrischen Reizen ausgesetzt.

Um den Effekt der belastenden Nervenreize kontinuierlich registrieren zu können, stellten wir außer den Kontrolltieren der neuralen Traumatisierungsdauer entsprechend 7 Gruppen ein. In der ersten Gruppe untersuchten wir die Wirkung der akuten Traumatisierung. Die Tiere dieser Gruppe wurden nach 3stündiger Traumatisierung sofort getötet. In weiteren Gruppen untersuchten wir den Effekt der 24-, 72stündigen, 10-, 30- und 40tägigen Traumatisierung, während die Tiere der letzten Gruppe im Anschluß an die 40tägige Anwendung der Belastungsreize nach 10tägiger Ruhepause aufgearbeitet wurden.

Die Tötung der Tiere erfolgte durch rasche Dekapitation. Nach Paraffineinbettung stellten wir aus dem Hypothalamus und der Hypophyse 10 μ dicke Serienschnitte her, die nach BARGMANN mit Chromhämatoxylin-Phloxin gefärbt wurden. Neben der Registrierung der quantitativen Veränderungen des Neurosekrets nahmen wir auch Kernvariationsuntersuchungen vor, indem wir die Größenverhältnisse von je 100 Zellkernen aus dem Nucl. supraopticus und paraventricularis feststellten. Schließlich wurden zur Untersuchung eventueller Veränderungen in der peripheren Neurosekretion auch die Frankenhauserschen Ganglien in Serienschnitten aufgearbeitet. Wir färbten diese Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und Azan und registrierten die zahlenmäßigen Verschiebungen der vakuolisierten Zellen unter der Wirkung der belastenden Nervenreize.

Ergebnisse

Obwohl sich unsere sämtlichen Versuchstiere anlässlich der Dekapitation im Diöstrusstadium befanden, untersuchten wir einleitend, ob bei den Kontrolltieren in den einzelnen Phasen des Vaginalzyklus, d. h. in den verschiedenen funktionellen Zuständen des Ovariums und der Adenohypophyse, in den vorderen großzelligen Kerngruppen des Hypothalamus und in der morphologisch nachweisbaren Neurosekretmenge der Neurohypophyse Veränderungen anzutreffen waren.

In dieser Beziehung vermochten wir ausgesprochene Unterschiede festzustellen. Im Nucleus supraopticus der im Diöstrusstadium getöteten Ratten zeigten 30—50% der Zellen Gömöri-Positivität (Abb. 1), und auch 15—40% der Zellen des Nucleus paraventricularis enthielten Neurosekret (Abb. 2). In der Neurohypophyse war die Gömöri-positive Substanz stets in mittelmäßiger oder größerer Menge nachweisbar (Abb. 3). In den Nucleus supraopticus-Zellen der im Östrus getöteten Tiere waren demgegenüber lediglich stellenweise einige — oral 2—5% bzw. kaudal je Gesichtsfeld 3—5 — Gömöri-positive Zellen zu sehen (Abb. 4). Der Nucleus paraventricularis war im allgemeinen negativ und enthielt kein Neurosekret (Abb. 5). In der Neurohypophyse fanden wir — im Gegensatz zu dem Befund bei den im Diöstrus getöteten Tieren — nur wenig Neurosekret (Abb. 6).

Aus weiteren Versuchen ging hervor, daß sich der Neurosekretgehalt auf Wirkung der unsererseits angewandten belastenden Nervenreize sowohl in den Kerngruppen des Nucl. supraopticus und paraventricularis als auch in der Neurohypophyse auf charakteristische Weise verändert. Bereits bei einem Teil der nach einmaliger 3stündiger Traumatisierung getöteten Tiere verminderte sich die Menge der Gömöri-positiven Substanz in den hypothalamischen großzelligen Kerngruppen (Abb. 7 und 8). Nach 24stündiger Anwendung der Belastungsreize war schon die ausgeprägte Verringerung, ja bei der Mehrzahl der Tiere die völlige Entleerung des Neurosekrets festzustellen. Obwohl die

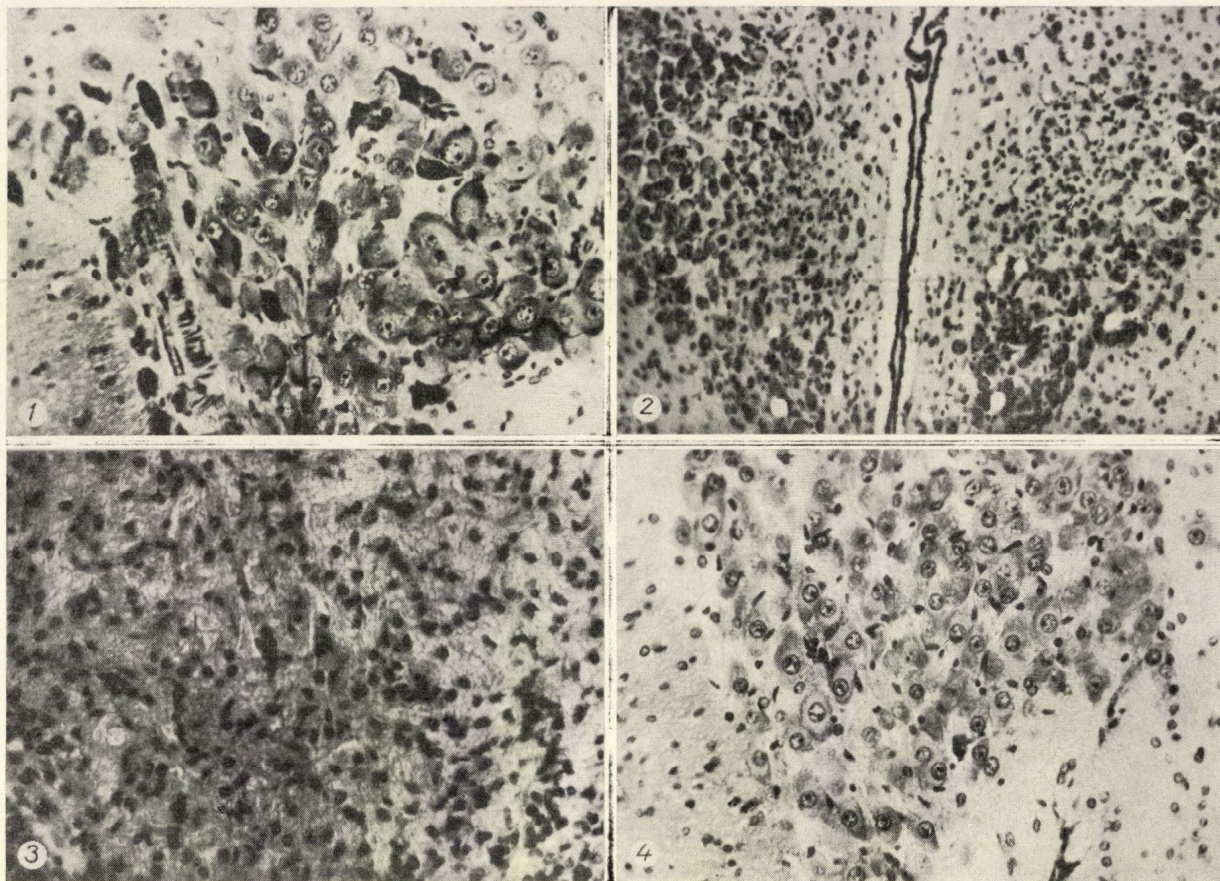


Abb. 1. Nucl. supraopticus einer im Diöstrusstadium befindlichen Kontrollratte. Chromhämatoxylin-Phyloxinfärbung, Obj. 31, Oc. 10.

Abb. 2. Nucl. paraventricularis einer im Diöstrusstadium befindlichen Kontrollratte. Färbung wie Abb. 1; Obj. 15,5, Oc. 10.

Abb. 3. Neurohypophyse einer im Diöstrusstadium befindlichen Kontrollratte. Färbung wie Abb. 1; Obj. 31, Oc. 10.

Abb. 4. Nucl. supraopticus einer im Östrusstadium befindlichen Kontrollratte. Färbung wie Abb. 1; Obj. 31, Oc. 10.

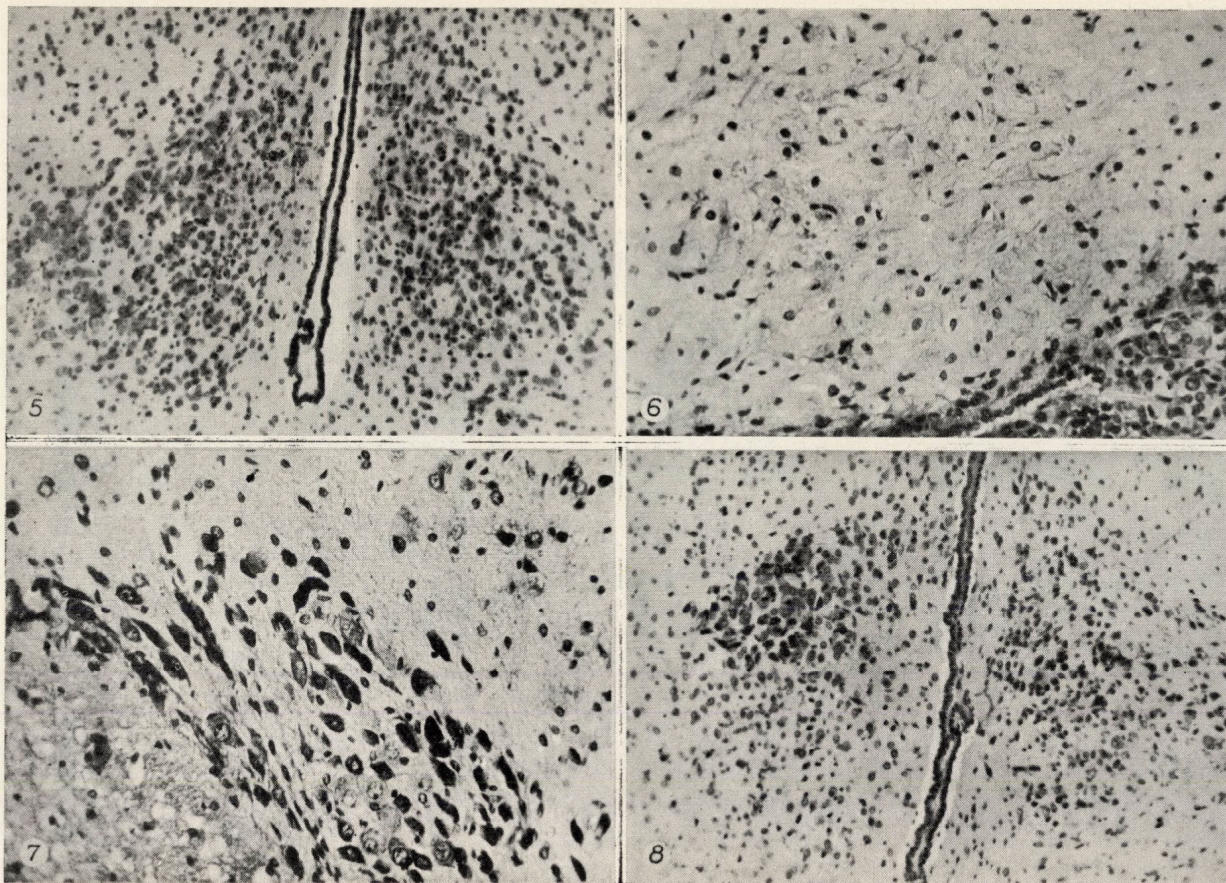


Abb. 5. Nucl. paraventricularis einer im Östrusstadium befindlichen Kontrollratte. Färbung wie Abb. 1; Obj. 15,5, Oc. 10.

Abb. 6. Neurohypophyse einer im Östrusstadium befindlichen Kontrollratte. Färbung wie Abb. 1; Obj. 31, Oc. 10.

Abb. 7. Nucl. supraopticus einer im Diöstrusstadium befindlichen Ratte nach 3stündiger Traumatisierung. Färbung wie Abb. 1; Obj. 31, Oc. 10

Abb. 8. Nucl. paraventricularis einer im Diöstrusstadium befindlichen Ratte nach 3stündiger Traumatisierung. Färbung wie Abb. 1; Obj. 15,5 Oc. 10

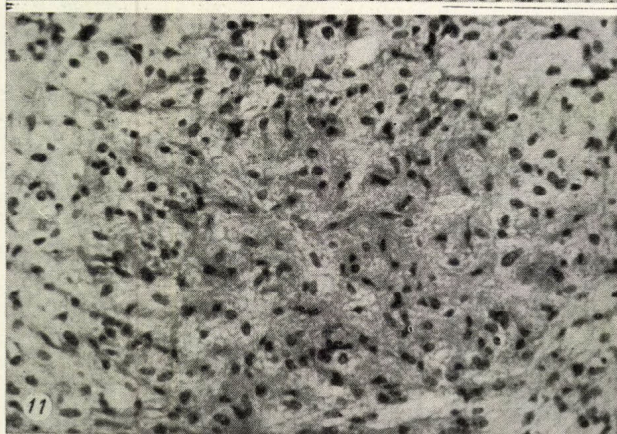
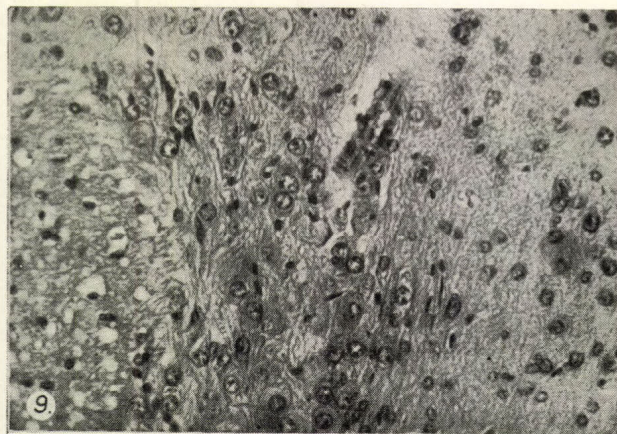


Abb. 9. Nucl. supraopticus einer im Diöstrusstadium befindlichen Ratte nach 10tägiger Traumatisierung. Färbung wie Abb. 1; Obj. 31, Oc. 10

Abb. 10. Nucl. paraventricularis einer im Diöstrusstadium befindlichen Ratte nach 10-tägiger Traumatisierung. Färbung wie Abb. 1; Obj. 15,5, Oc. 10

Abb. 11. Neurohypophyse einer im Diöstrusstadium befindlichen Ratte nach 24stündiger Traumatisierung. Färbung wie Abb. 1; Obj. 31, Oc. 10.

Aufarbeitung der weiteren Tiere anlässlich der Niederschrift dieser vorläufigen Mitteilung noch im Gange ist, scheint doch aus den bisherigen Ergebnissen hervorzugehen, daß es sich bei dieser Verminderung bzw. vollständigen Entleerung um eine konstante und bezeichnende Wirkung der belastenden Nervenreize handelt (Abb. 9 und 10), da die Adaptation selbst nach 40 Tagen nicht zustande kam. Auch bei den Tieren, die 10 Tage nach der 40tägigen Traumatisierung getötet wurden, war das bei den Kontrolltieren beobachtete Bild nicht festzustellen.

Auf Wirkung der belastenden Nervenreize verringert sich die Gömöri-positive Substanz auch in der Neurohypophyse. Obwohl wir im Nucl. supraopticus und paraventricularis auch nach der akuten Wirkung eine gewisse Senkung — allerdings nur bei einem Teil der Tiere — registrierten, war diese in der Neurohypophyse auch bereits als akuter Effekt sehr ausgeprägt und während der ganzen Anwendungsdauer der Belastungsreize stabil (Abb. 11).

Auf Grund der Untersuchungen von HINTZSCHE [17], BENNINGHOFF [10] sowie HERLT [16] werden heute die im Volumen der hypothalamischen Zellkerne nachweisbaren Veränderungen allgemein als Ausdruck des Funktionszustandes der Zellen anerkannt. Während das sog. »funktionelle Kernödem« der gesteigerten Zelltätigkeit entspricht, deutet die meßbare Kernschrumpfung auf Einengung der Funktion. Um die Wirkung der permanenten belastenden Nervenreize auf die Funktionsverhältnisse der beiden untersuchten Kerngruppen auch in dieser Hinsicht registrieren zu können, nahmen wir Messungen nach dem oben angegebenen Verfahren vor. Nach den Kernvariationsangaben waren im Kernvolumen bei den im Östrus- und Diöstrusstadium getöteten Kontrolltieren signifikante Unterschiede nicht festzustellen. Unter der Wirkung der belastenden Nervenreize war jedoch das Volumen der Kerne sowohl im Nucl. supraopticus als auch im Nucl. paraventricularis signifikant vergrößert. Das Wachstum war im Nucl. paraventricularis bereits nach 24-stündiger Traumatisierung ausgeprägt, im Nucl. supraopticus jedoch erst nach 72 Stunden signifikant. Den Höhepunkt des »funktionellen Kernödems« fanden wir bei den 10 Tage lang traumatisierten Tieren, doch gewannen wir auch bei den 40tägigen Tieren noch höhere Werte als in der Kontrollgruppe. Bei den nach 40tägiger Anwendung der Belastungsreize nach 10tägiger Ruhe getöteten Tieren registrierten wir bereits Werte, die mit denen der Kontrollgruppe übereinstimmten.

Es wurde auch der Effekt der belastenden Nervenreize auf eventuelle Veränderungen der peripheren Neurosekretion untersucht, indem wir die quantitativen Veränderungen der vakuolisierten Zellen in den Frankenhäuserschen Ganglien feststellten. (Bezüglich der literarischen Beziehungen dieser Frage verweisen wir auf die Mitteilungen von LEHMANN und STANGE [22] sowie STANGE und DRESCHER [31]. In den Frankenhäuserschen Ganglien der Kontrolltiere fanden wir 40—80 vakuolisierte Zellen. Nach 3stündiger Traumatisierung stieg dieser Wert bereits auf über 100, bei den der Wirkung der belastenden Nervenreize 30 Tage ausgesetzten Tieren überschritt die Zahl der vakuolisierten Zellen selbst 200. Bei den Tieren der letzten Gruppe, die sich nach der Traumatisierung 10 Tage im Ruhezustand befanden, registrierten wir wieder die bei den Kontrolltieren ermittelten Werte.

Unsere bisherigen Versuche ergaben demnach folgende Resultate:

1. Bei den im Östrus- und Diöstrusstadium getöteten Ratten fanden wir sowohl in den großzelligen Kerngruppen des vorderen Hypothalamus als auch

in der Neurohypophyse einen morphologisch nachweisbaren Unterschied in der Neurosekretmenge.

2. Wir vermochten nachzuweisen, daß sich die Gömöri-positive Substanz auf Wirkung der unsererseits angewandten belastenden Nervenreize verringert bzw. verschwindet. Diese Verminderung bezog sich ebenso auf den Nucl. supraopticus, Nucl. paraventricularis wie auf die Neurohypophyse.

3. Während der Dauer der permanenten neuralen Traumatisierung kommt es zur signifikanten Volumenvergrößerung der Kerne beider untersuchten Kerngruppen.

4. In den Frankenhäuserschen Ganglien fanden wir die quantitative Vermehrung der vakuolisierten Zellen.

Besprechung

Nachdem wir in früheren Untersuchungen auf Wirkung der unsererseits angewandten belastenden Nervenreize charakteristische morphologische und funktionelle Veränderungen in der Adenohypophyse und in den Ovarien nachweisen konnten, wollten wir in vorliegenden Versuchen eine Antwort auf die Frage gewinnen, ob diese Einwirkungen innerhalb des Hypothalamus-Hypophysensystems auch in den beiden vorderen großzelligen Kerngruppen morphologische und funktionelle Umstellung hervorrufen. Bejahendenfalls ergibt sich natürlich die weitere Frage, ob diese Veränderungen mit den unsererseits in der Adenohypophyse und im Ovarium beschriebenen Veränderungen in Zusammenhang gebracht werden können.

Nach unseren Ergebnissen verringert sich nach Anwendung der belastenden Nervenreize die Menge der mit Chromhämatoxylin-Phloxin elektiv gefärbten Kolloidsubstanz im vorderen Hypothalamus und in der Neurohypophyse bzw. läßt sie sich bei der Mehrzahl der Tiere gar nicht nachweisen. Hier sei nur erwähnt, daß nach den Untersuchungen von BACHRACH, KOVÁCS, VARRÓ und OLÁH [8] zwischen der Kolloidsubstanz des Hypothalamus und der Neurohypophyse chemisch ein Unterschied besteht. Während erstere für ein Glykolipoproteid gehalten wird, handelt es sich bei der letzteren um eine saure Mucopolysaccharide enthaltende mucinartige Verbindung. In bezug auf ihre Rolle stellten KÖRPÁSSY und seine Schule [18] sowie ORTMANN [26] eine enge Parallele zwischen der morphologisch nachweisbaren Gömöri-positiven Substanz und dem ADH fest. Laut BARGMANN [9] sei das Neurosekret nicht das Hormon selbst, sondern das Vehikel sämtlicher »Hinterlappenhormone«. Von MILIN [23-25] wurde das Neurosekret in seinem Vortrag als ein Vehikel aller Substanzen charakterisiert, denen die Aufgabe zufällt, dem Organismus gegen jede Aggression behilflich zu sein. BENOIT und ASSENMACHER [11, 12, 13] sind der Ansicht, das morphologisch nachweisbare Neurosekret spiele bei der Steuerung der gonadotropen Adenohypophysenfunktion unbedingt eine wichtige Rolle, die bei Vögeln bereits nachgewiesen werden konnte. Auf die Möglichkeit dieser Steuerung wiesen schon 1947 GREEN und HARRIS [14] sowie ZUCKERMANN [33] in seinem 1954 gehaltenen Vortrag hin, und ihre experimentellen Beweise finden wir in den Untersuchungen von HARRIS [15] sowie STUTINSKY, SCHNEIDER und DENOYELLE [32]. Der Regulationsmechanismus ist allem Anschein nach neurovaskulärer Natur. Das die Adenohypophyse versorgende sub-tubercule Kapillarnetz steht nämlich in Höhe der Eminentia mediana in enger

Verbindung mit hypothalamischen Nervenelementen, sodaß die Möglichkeit der Übergabe des Neurosekrets aus diesen Nervenformationen vorhanden ist [28].

Auf Wirkung der belastenden Nervenreize war die Menge des morphologisch nachweisbaren Neurosekrets in unseren Untersuchungen vermindert. Die Verringerung der Neurosekretmenge im Hypothalamus-Hypophysensystem bedeutet ihren gesteigerten Verbrauch und ist auch nach KÖRPÁSSY [18] als strukturelle Manifestation der Hyperneurosekretion zu betrachten. Ein anderes morphologisches Substrat der Hyperneurosekretion bildet — unter anderem — die Schwellung der Ganglienzellen im Nucl. supraopticus und paraventricularis. Nach unseren Kernvariationsuntersuchungen war unter der Wirkung der belastenden Nervenreize parallel mit der Verminderung bzw. mit dem Verschwinden des Neurosekrets ausgeprägtes »funktionelles Kernödem« festzustellen.

Auf Grund dieser Ergebnisse können wir die Schlußfolgerung ziehen, daß *die unsererseits angewandten belastenden Nervenreize die verstärkte Funktion der großzelligen Kerngruppen im vorderen Hypothalamus auslösen und das morphologisch nachweisbare Neurosekret im Organismus in größerem Ausmaß verbraucht wird.*

Zugleich lieferten wir in früheren Versuchen morphologische und zytochemische Beweise für die erhöhte Gonadotropinproduktion der Adenohypophyse. Als demnach in den großzelligen Kerngruppen des Hypothalamus auf Wirkung der belastenden Nervenreize Hyperfunktion und vermehrte Neurosekretabgabe zustande kamen, waren in der Adenohypophyse Anzeichen gesteigerter merokriner und holokriner Sekretion und die Erhöhung der Gonadotropinproduktion zu registrieren. Es ergibt sich die Frage, ob diese beiden morphologischen und funktionellen Umstellungen in kausalem Zusammenhang miteinander stehen oder ob es sich um zwei durch die belastenden Nervenreize bewirkte, nebeneinander ablaufende Reaktionen handelt.

Es wäre zweifellos leichter, diese Frage zu beantworten, wenn einerseits in bezug auf die Lokalisation des die Gonadotropfunktion der Adenohypophyse steuernden hypothalamischen Zentrums, andererseits bezüglich der Frage, nach welchem Mechanismus dieses Zentrum seine steuernde Wirkung auf die Gonadotropfunktion der Adenohypophyse ausübt, eine allgemein akzeptierte Auffassung vorläge. Da jedoch trotz ausgedehnter einschlägiger Forschungsarbeiten weder in der einen noch in der anderen Frage ein allgemeiner und unbestritten anerkannter Standpunkt bisher vorhanden ist, glauben wir, auf Grund unserer Versuche — ohne die Parallele zwischen dem Neurosekret und ADH im Grunde bestreiten oder das Vorhandensein eines Regulationszentrum leugnen zu wollen — *annehmen zu dürfen, daß zwischen den sich auf Wirkung der Belastungsreize manifestierenden Reaktionen einerseits in den vorderen großzelligen Kerngruppen des Hypothalamus, andererseits in der Adenohypophyse ein Zusammenhang besteht.* So vermögen wir uns den bereits erwähnten Feststellungen von BENOIT und ASSENMACHER [7, 11, 12, 13] anzuschließen, wonach das Neurosekret des Hypothalamus in der hypothalamischen Steuerung der gonadotropen Funktion der Adenohypophyse eine Rolle spielt. In dieser Beziehung glauben wir, daß das elektiv gefärbte Neurosekret das Vehikel nicht nur der »Hinterlappenhormone«, sondern auch — unter anderem — der die Gonadotropfunktion der Adenohypophyse beeinflussenden hypothalamischen Substanz bildet.

Unsere Feststellung, daß auf Wirkung der belastenden Nervenreize sowohl in den großzelligen Kerngruppen des vorderen Hypothalamus als auch in der Adenohypophyse gleicherweise Funktionssteigerung anzeigende morphologische Veränderungen anzutreffen waren, schließt jedenfalls weder den voneinander unabhängigen Ablauf der beiden Reaktionen aus, noch beweist sie an und für sich eine kausale Beziehung zwischen den beiden. Unsere anderen beiden Feststellungen jedoch, wonach einerseits unabhängig von jeder Stresswirkung im Nucl. supraopticus und paraventricularis parallel mit dem Geschlechtszyklus Funktionsveränderungen anwesend waren, andererseits die periphere Neurosekretion in den Frankenhäuserschen Ganglien dieselben Veränderungen zeigte, wie während der Gravidität [29, 29] bzw. nach Darreichung von Sexualhormonen beobachtet wurden [27], scheinen unsere Hypothese zu unterstützen.

LITERATUR

1. ÁRVAY, A., BALÁZSY, L. (1958) Changes in the gonadotropic function of the adenohypophysis in response to nervous stress. *Acta Physiol. Hung.*, **14**, 317—325.
2. ÁRVAY, A., KERTÉSZ, L., LAMPÉ, L. (1959) The effect of severe nervous stimulation on pituitary, adrenal and ovarian function. Studies with P¹³. *Acta Endocrinol.*, **30**, 585—592.
3. ÁRVAY, A., NAGY, T. (1959) Der Einfluß belastender Nervenreize auf den Zeitpunkt, des Eintrittes der Geschlechtsreife. *Acta Neurovegetativa*, **20**, 57—75.
4. ÁRVAY, A., NAGY, T. (1956) Der Effekt intensiver Nervenreize auf die Fertilität und auf die Lebenserwartung der Frucht. *Schw. med. Wschr.*, Beih. zu (37). 1070—1073. (Festschrift FRITZ VERZÁR. Benno Schwabe & Co. Basel).
5. ÁRVAY, A., NAGY, T., KOVÁCS NAGY, S. (1956) Die Wirkung der auf die Sinnesorgane ausgeübten extrem starken Reize auf die Funktion und Morphologie des Ovars. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, **147**, 371—388.
6. ÁRVAY, A., NYIRI, I. (1958) The significance of nervous effects in the genesis of certain functional anomalies of uterine bleeding. *Acta Med. Hung.*, **11**, 417—434.
7. ASSENMACHER, I., BENOIT, J. (1953) Contribution à l'étude des relations de la substance Gömöri positive avec la complexe hypophysaire et la gonadostimulation chez la canard domestique. *C. r. Acad. scient.*, **236**, 133—135.
8. BACHRACH, D., KOVÁCS, K., VARRÓ, V. (1951) Experimental production of hyper-neurocrinia with picROTOXIN. *Acta Physiol. Hung.*, **2**, 105—111.
9. BARGMANN, W. (1954) Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
10. BENNINGHOFF, A. (1949) Kernschwellung und Kernschrumpfung. Anat. Kongreß, Bonn.
11. BENOIT, J., ASSENMACHER, I. (1951) Étude préliminaire de la vascularisation d l'appareil hypophysaire du canard domestique. *Arch. anat. micr. morph. exper.*, **40**, 27—45.
12. BENOIT, J., ASSENMACHER, I. (1951) Contribution à l'étude des relations hypothalamo-hypophysaires et de leur rôle dans la gonadostimulation chez le canard domestique. *J. de Physiol.*, **43**, 643—645.
13. BENOIT, J., ASSENMACHER, I. (1954) Rapport entre la stimulation sexuelle préhypophysaire et la neurosécrétion chez l'oiseau. *Publ. Staz. Zool. Napoli.*, **24**, Suppl. 27—32.
14. GREEN, J. D., HARRIS, G. W. (1949) Observation of the hypophysiportal vessels of the living rat. *J. of Physiol.*, **103**, 359—401.
15. HARRIS, G. W. (1948) Neural control of the pituitary gland. *Physiol. Rev.*, **28**, 139—179.
16. HERTL, M. (1953) Brunstzeitige Kernschwellung im Tuber cinereum der weißen Maus. *Morph. Jb.*, **92**, 75—94.
17. HINTZSCHE, E. (1945) Die Kerngröße der Follikelepithelien und der Granulosa-Luteinzellen im menschlichen Eierstock. *Mschr. Geburtsh.*, **120**, 287—299.
18. KÖRPÁSSY, B. (1957) A központi idegrendszer újabb felismert funkciója a neurosécrétio. Neurosecretion, die neuerlich erkannte Funktion des Zentralnervensystems. *Orv. Hetil.*, **98**, 1029—1035. (Ungarisch.)

19. KÖRPÁSSY, B., TÖRÖK, J., KOVÁCS, K. (1950) Endokrine Veränderungen bei experimenteller akuter Gerbsäurevergiftung, mit besonderer Rücksicht auf die Nebennierenrinde. *Acta Physiol. Hung.*, **1**, 113—124.
20. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., VARRÓ, V., OLÁH, F. (1952) Hypothalamo-hypophysäal relations of experimentally induced changes in salt and water metabolism. *Acta Morph. Hung.*, **2**, 417—426.
21. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, E., KÖRPÁSSY, B. (1954) Über die Beziehungen der Systeme vorderer Hypothalamus-Neurohypophyse und Adenohypophyse-Nebennierenrinde. *Endokrinologie*, **31**, 149—156.
22. LEHMANN, H. J., STANGE, H. H. (1953) Über das Vorkommen vakuolenhaltiger Ganglienzellen im Ganglion cervicale uteri trächtiger und nichtträchtiger Ratten. *Z. Zellforsch.*, **38**, 230—236.
23. MILIN, R., LIKAR, I., KOSAK O. (1951) Influence du bruit et des vibrations sur le système neuro-endocrine. *Medicinski Archiv*, **22**, (2—3), 13—34.
24. MILIN, R., KOSAK, O. (1952) Influence du bruit et des vibrations sur les glandes surrénales. *C. R. Ass. Anat.*, (69), 692—703.
25. MILIN, R. (1958) La part de l'épiphyse dans le syndrome d'adaptation. *Lucrarile Congresului National de Stiinta Medica*, Bucarest.
26. ORTMANN, R. (1950) Morphologisch-experimentelle Untersuchungen über das diencephal-hypophysäre System im Verhältnis zum Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.*, 449—454.
27. ROTHBALLER, E. (1956) The neurosecretory response to stress, anaesthesia, adrenalectomy and adrenal demedullation in the rat. *Acta Neurovegetativa*, **13**, 179—184.
28. SCHARER, E., SCHARER, B. (1954) Hormones produced by neurosecretory cells. *Rec. Progr. Horm. Res.*, **10**, 183—240.
29. SCHIEBLER, TH. H. (1951) Zur Histochemie des neurosekretorischen hypothalamisch-neurohypophysären Systems. *Acta Anat.*, **13**, 233—235.
30. SELYE, H. (1947) Textbook of endocrinology. *Acta Endocrin. Montreal*.
31. STANGE, H. H., DRESCHER, J. (1954) Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen vakuolenhaltiger Ganglienzellen im Ganglion cervicale uteri der Maus. *Zbl. Gynäk.*, **76**, 49—54.
32. STUTINSKY, F., SCHNEIDER, J., DENOYELLE, P. (1952) Dosage de l'ACTH sur le rat et influence de la présence des principes posthypophysaires. *Ann. Endocrin.*, **13**, 641—650.
33. ZUCKERMANN, S. (1954) Hypothalamic-anterior pituitary relations. *Pubbl. Staz. Zool. Napoli*, **24**, Suppl. 21—23.

ÜBER DEN GEGENWÄRTIGEN STAND DER FORSCHUNG DES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSÄREN SYSTEMS IN DER TSCHECOSLOWAKEI*

V. SCHREIBER

LABORATORIUM FÜR ENDOKRINOLOGIE UND METABOLISMUS III, MEDIZINISCHE KLINIK,
FAKULTÄT DER ALLGEMEINEN MEDIZIN DER KARLSUNIVERSITÄT PRAG

Als ich den Antrag der biologischen Sektion der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften annahm, einen umfassenden Bericht für dieses Symposium auszuarbeiten, war ich mir der Beschwerlichkeit und der Verantwortlichkeit dieser Aufgabe bewußt. Als ich dann den Bericht zusammenzustellen begann, zeigte sich, daß die Schwierigkeiten größer sind, als es anfangs den Anschein hatte. Die in den Zeitschriften veröffentlichten Publikationen sind häufig eher ein Bild der vergangenen Tätigkeit der einzelnen Autoren, als ihrer heutigen Zielsetzung, und deshalb hielt ich es nicht für richtig, den Bericht nur aus Literaturzitierungen zusammenzustellen. Ich wandte mich deshalb mit der Bitte um Informationen über heutige, beendete und zum Druck vorbereitete Arbeiten an im Ganzen 28 Institute und andere Arbeitsstätten in der Tschechoslowakei. Den Bericht verfaßte ich dann einerseits nach den Angaben, welche mir von den einzelnen Arbeitsstätten zugehen (allen danke ich hier herzlichst für ihre Bereitschaft), andererseits nach systematischem Studium der tschechoslowakischen medizinischen Literatur der letzten zwei Jahre.

Auch so kann ich mich nicht der Befürchtung entledigen, daß in dem Bericht wichtige Mitteilungen unberücksichtigt geblieben sind, welche mir entgangen sind. Vor allem betrifft dies den morphologischen Aspekt des Problems. Ich bitte darum, daß dieser Bericht nicht für mehr gehalten werde, als ein Versuch einer Übersicht über den heutigen Stand der Forschung des hypothalamo-hypophysären Systems in der Tschechoslowakei, ein Versuch, der offensichtlich nicht komplett ist und keine Ansprüche auf eine Kritik der referierten Arbeiten erhebt.

Eine ernste Schwierigkeit bei der Zusammenstellung eines Berichtes, wie dieser, ist die Frage, was in die gegebene Problematik gehört und was nicht. Die Erkenntnisse über das hypothalamo-hypophysäre System können von einem engen Gesichtspunkt aus registriert werden (Arbeit mit stereotaktischen

* Um zu gewährleisten, daß dieser Bericht seinen Zweck erfülle, d. i. die Anknüpfung von Beziehungen mit tschechoslowakischen Wissenschaftlern erleichtere, sind, außer den Zitierungen der einzelnen Arbeiten, welche durch Ziffern in Klammern bezeichnet sind, die Abkürzungen der Institutsbezeichnungen bei den Arbeiten, welche aus diesen Instituten hervorgingen, durch große Buchstaben bezeichnet. Nach dem Literaturverzeichnis ist ein Anschriftenverzeichnis der Institute ihren Abkürzungen entsprechend angeführt.

Läsionen, Registrierung hypothalamischer Aktionspotentiale, Arbeit mit Hypothalamusextrakten), oder von einem weiten Gesichtspunkt und dann gehören praktisch hierher die ganze Endokrinologie der Hypophyse, der Einfluß von »stress«-Situationen, der Einfluß der Pharmaka des vegetativen Nervensystems, der Ataraktika u. ä. Sollte ich mich tatsächlich auf die eng begrenzte hypothalamo-hypophysäre Problematik beschränken, dann wäre mein Bericht sehr kurz. In der Tschechoslowakei bestehen derzeit nur 3—4 Arbeitsplätze (PIA, IMK, IZK, EI-SAW), wo bereits eine gewisse Zeit mit dem stereotaktischen Apparat gearbeitet wird und die Zahl der publizierten Mitteilungen über diese Arbeiten ist bisher unwesentlich. Ich schloß deshalb ein Kompromiß und konzipierte die Arbeit so, daß in sie auch die Arbeitsergebnisse aufgenommen sind, welche die Beeinflussung der hypophysären Tätigkeit betreffen, auch wenn in ihnen ein direkter Beweis der Hypothalamusbeteiligung in den beobachteten Reaktionen nicht erbracht wurde und diese nur vorausgesetzt werden kann. Der Bericht ist in drei Abschnitte gegliedert:

I. Experimentelle Forschung über die hypothalamo-adenohypophysären Beziehungen,

II. Experimentelle Forschung über die hypothalamo-neurohypophysären Beziehungen,

III. Klinische Forschung.

I. Experimentelle Forschung über die hypothalamo-adenohypophysären Beziehungen

Der Frage der hypothalamischen Regulation der Adenohypophyse direkt widmet sich SCHREIBER (LEM). Nach älteren Arbeiten über den Einfluß von Lichtimpulsen auf die Adenohypophyse [1—6], beschrieb er später die hypophysiotrope Wirkung des groben Hypothalamusextraktes bei Mäusen und Ratten [7] und in seinen letzten Arbeiten bemüht er sich, ein biochemisches Kriterium für den Einfluß von Hypothalamusextrakt auf die Adenohypophyse bei der Inkubation *in vitro* zu finden. Er beschrieb so das Absinken des Ascorbinsäuregehaltes [8] und vor allem die Aktivitätserhöhung der sauren Phosphatasen [9, 10]. In Zusammenhang mit diesen Versuchen beschäftigt er sich mit der Frage der physiologischen Bedeutung der Phosphatasen in der Hypophyse und stellte zum Beispiel fest, daß sich beim Hungern die Aktivität der alkalischen Phosphatasen erhöht [11]. SCHREIBER publizierte die erste monographische Verarbeitung des hypothalamo-hypophysären Systems in der tschechischen Literatur im Jahre 1949 [12] und später wertet er diese Frage umfassend in seiner Monographie über experimentelle Endokrinologie [13].

Die Veränderungen der adenohypophysären Funktion nach Hypothalamusläsionen, oder nach pharmakologischer Blockade studiert eine Gruppe von Mitarbeitern des IMK. HENZL [14] studiert den Einfluß stereotaktischer Hypothalamusläsionen und der Barbiturathemmung auf den östralen Zyklus von Ratten. HORSKY [15] studiert die Histochemie der Hypophyse und des Hypothalamus, gleichfalls in Abhängigkeit vom östralen Zyklus von Ratten. PRESL und KLETEČKA [16] verfolgen die Gonadotrophinausschwemmung aus der Hypophyse nach Östrogenen und stellten fest, daß diese stimulierende Östrogenwirkung durch Barbiturate verhindert werden kann. Aus der Analyse der Zeitabhängigkeiten schließen sie, daß die Hypophysenaktivisierung durch Östrogene zwischen 20—32 Stunden nach der Verabreichung eintritt.

Gleichzeitig stellten sie auch fest, daß die ACTH-Hypersekretion, welche gleichfalls nach Östrogenen eintritt, durch Phenobarbital nicht blockiert werden kann.

Mit der pharmakologischen Beeinflussung der Adenohypophyse beschäftigen sich auch einige Mitarbeiter des IPB. ŘEŽÁBEK [17] zeigte, daß Ethanol bei Ratten die Adiuretinsekretion blockiert und gleichzeitig die ACTH-Sekretion stimuliert, woraus er den Schluß zieht, daß zwischen Adiuretin- und ACTH-Sekretion kein kausaler Zusammenhang besteht. ŘEŽÁBEK und VOTAVA [18] beschrieben die Blockade der ACTH-Hypersekretion nach einseitiger Adrenalektomie durch Chlorpromazin, verfolgten auch die Ganglioplegika- und Antihistaminikawirkung.

Eine bedeutsame Gruppe von Mitarbeitern auf dem Gebiet der hypothalamo-hypophysären Forschung hat das EI-SAW, welches übrigens häufige Beziehungen auch mit ungarischen Wissenschaftlern pflegt. SÁMEL [19] beobachtete eine Hemmung der TSH-Bildung nach Reizung von Ratten mit elektrischem Strom, MIKULAJ und SÁMEL [20] weisen die Nervenregulation der ACTH-Sekretion durch ihre bedingt reflektorische Beeinflussung nach. SÁMEL [21] beschrieb die Blockade der TSH-Sekretion durch Morphin, später auch durch Chlorpromazin [22]. MIKULAJ und KUŽELA [23] riefen eine bedingt reflektorische 17-Hydroxykortikoidsekretion beim Menschen hervor. Später zeigte JONEC [24] in Zusammenarbeit mit ENDRŐCZI (Physiologisches Institut, Pécs), daß elektrolytische Läsionen des dorsomedialen Thalamuskernes ein Absinken der Ascorbinsäure in den Nebennieren bei elektrischer Reizung des frontoorbitalen vegetativen Gebietes verhindern und sie trugen damit zur Erkenntnis der übergeordneten Gebiete, welche die Tätigkeit des hypothalamo-hypophysären Systems modulieren, bei. NÉMETH [25] erbrachte den bemerkenswerten Befund über die prompte Erhöhung des P-Jodspiegels im Serum bei Menschen während eines Elektroschockes. Der Mechanismus dieser schnellen Reaktion ist nicht bekannt.

Zusammenfassend können die tschechoslowakischen Arbeiten aus der letzten Zeit über das hypothalamo-hypophysäre System in 4 Gruppen eingeteilt werden:

1. Studium von Hypothalamusextrakten in vivo und in vitro [7, 8, 9, 10],
2. Studium von Hypothalamusläsionen und der Hypothalamushistochemie [14, 15, 24],
3. Hormonale und pharmakologische Beeinflussung der Adenohypophysentätigkeit [16, 17, 18, 21, 22],
4. Studien der adenohypophysären Reaktionen auf »stress«-Situationen [18, 19, 25].

II. Experimentelle Forschung über die hypothalamo-neurohypophysären Beziehungen

Die hypothalamo-neurohypophysären Beziehungen studiert bei uns vor allem HOLEČEK, der Schüler des Akademikers CHARVÁT (III-MK). Schon früher wies er mit CHARVÁT und POLÁK [26] die bedingt reflektorische Beeinflussung der Adiuretinausgabe nach, in neueren Arbeiten studiert er die Pharmakawirkung des vegetativen Nervensystems. Mit CHARVÁT [27] stellte er den hemmenden Benzedrineinfluß auf die Adiuretinsekretion fest. Benzedrin hat die Fähigkeit, eine Erhöhung des Adiuretinspiegels im Blut nach intravenöser

Applikation einer hypertonischen NaCl-Lösung zu verhindern. Eine gleiche Wirkung haben auch Atropininjektionen [28]. Mit SCHREIBER und KMENOVÁ [29] beschrieb HOLEČEK die Senkung des Adiuretinspiegels im Serum von Ratten nach Reserpin, wobei gleichzeitig leichte Dehydratationsanzeichen auftraten und der Adiuretingehalt in der Neurohypophyse anstieg. Reserpin verhindert also vielleicht die Adiuretinausschwemmung aus der Neurohypophyse. Mit KOTÁSEK [30] studiert jetzt HOLEČEK die Adiuretinbeteiligung bei der Schwangerschaftsgestose und sie finden einen erhöhten Adiuretinspiegel im Blut. In neuen, vorbereiteten Mitteilungen studiert HOLEČEK die Adiuretinausschwemmung nach Pharmakaverabreichung, welche Tonusveränderungen der vegetativen Nerven hervorrufen. Er erprobt Acetylcholin, Prostigmin, Divascol, DH-Ergotoxin. Eine positive Reaktion, d. i. eine Erhöhung des Adiuretinspiegels im Serum, beobachtet er nur bei etwa 25% der Menschen. Auch die Adiuretinausschwemmung nach Nikotin ist nach seinen Erfahrungen keine regelmäßige Erscheinung. Das Ziel der Forschungen dieser Arbeitsgruppe ist das Auffinden der Blockademechanismen der Adiuretinüberproduktion bei einigen pathologischen Zuständen (Zirrhose, kardiale Dekompensation u. a.).

In diesem Zusammenhang müssen auch die Arbeiten von BUREŠOVÁ (PIA) angeführt werden. Bei der Hervorrufung einer langfristigen EEG-Depression durch Applikation von mit KCl gesättigtem Filtrierpapier auf die Gehirnrinde, beobachtete sie [31] eine antidiuretische Reaktion, am ehesten wohl von Belastungscharakter. Hierher gehören auch zum Teil die Arbeiten von CORT (IZK). CORT beschrieb [32] einen neuen Typ des stereotaktischen Apparates zur Lokalisation von Läsionen im Gehirn von Ratten, Meerschweinchen, Katzen, Kaninchen und kleinen Hunden. Er studiert die Veränderungen der renalen Funktionen nach Hypothalamusläsionen. Läsionen des hinteren Hypothalamusgebietes [33] führen zu einem Syndrom, in welchem das Individuum auf Dehydratation oder Salzangel schon nicht mehr durch Salz- und Wasserretention in den Nieren reagiert, sondern ständig Salz und Wasser im Harn verliert. Aus der Analyse der Charakteristika dieses Syndroms schließt freilich CORT, daß der Mechanismus dieser renalen Störung rein innervativ ist. Die Hypothalamusläsionen rufen ihm aber eine vielfach größere Störung hervor, als eine Nierendenervation. In neueren, nichtpublizierten Experimenten zeigt CORT, daß die Infusion einer hypertonischen Lösung die Aktionspotenziale im Gebiet des nucleus supraopticus und nucleus paraventricularis erhöht; die Infusion einer hyperonkotischen Lösung (Ringerlösung mit 10% Dextran) erhöht aber die Aktionspotentiale anderswo, d. i. im Gebiet des nucleus hypothalami posterior. Es wurde bereits angeführt, daß Läsionen dieses Gebietes Natriumverluste durch den Harn hervorrufen. Diese Verluste können weder mit Hilfe von ACTH, noch durch Mineralokortikoide korrigiert werden, so daß sie CORT rein innervativ auslegt. Einige weitere Aspekte der hypothalamoneurohypophysären Beziehungen werden noch im Abschnitt über die klinische Forschung angeführt werden.

III. Klinische Forschung

Wenn es häufig schwer ist, zu entscheiden, welche experimentelle Arbeit zur hypothalamo-hypophysären Problematik gehört und welche nicht, ist die Situation in Fragen der klinischen Forschung dadurch noch mehr erschwert,

daß es keine ganz klare Klassifikation der hypothalamischen und der hypothalamo-hypophysären Syndrome gibt. Oft begegnen wir der, nach unserer Ansicht ungerechtfertigten Tendenz, unklare hypophysäre Störungen mechanisch mit einer Störung der Hypothalamusregulation zu erklären. Sicherlich zweifelt niemand daran, daß sich Hypothalamusregulationen (wenigstens zu Beginn) bei der Entstehung aller adeno-hypophysären Syndrome geltend machen, wir halten es aber beim heutigen Stand der Entwicklung für zweckmäßiger, die Definition der hypothalamo-hypophysären Syndrome auf jene Krankheiten zu beschränken, bei welchen die Hypothalamusbeteiligung direkt, oder wenigstens indirekt bewiesen ist.

Zusammenfassend behandelte diese Fragen neuerdings SCHREIBER aus dem LEM [34]. Er teilt die Erkrankungen mit Hypothalamusbeteiligung folgend ein:

A) Hypothalamusbeteiligung bei üblichen Endokrinopathien

Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, SIMMONDSche Kachexie, Panhypopituitarismus.

B) Akute Hypothalamussyndrome

Hypothalamisches Koma, Koma bei Hypopituitarismus, akute vegetative Störungen (PENFIELDsche dienzepale Epilepsie), akute Störungen des Mineralstoffwechsels.

C) Chronische hypothalamo-hypophysäre Syndrome

Pubertas praecox, dystrophia adiposo-genitalis, Syndrom LAURENCE—MOON—BIEDL, Fettsucht, Endokraniosen, primärer Hyperadiretismus (?), klinische endokrine Manifestationen einer Ataraktikatherapie.

Im gegenwärtigen Stande der Forschung des hypothalamo-hypophysären Systems muß, vom klinischen Standpunkt aus gesehen, in erster Linie der Arbeitskomplex aus der III-MK angeführt werden, welcher mit der Monographie von ŠILINKOVÁ und BLÁŽEK über Endokraniosen [35] seinen Höhepunkt erreichte. Es ist hier eine Zusammenstellung von 362 Patienten mit Endokraniose und einem mehr oder weniger ausgeprägten MORGAGNI—STEWART—MORELLSchem Syndrom verarbeitet. Der wesentliche Inhalt des Buches ist die Beschreibung der Röntgenbefunde, sie enthält aber auch eine reiche Kasuistik, endokrinologische Befunde und eine Konzeptionsabhandlung über die Ätiologie und Pathogenese des Syndroms. Beim klinischen Syndrom der Endokraniose unterscheiden die Autoren vier Gruppen von Symptomen: Kopfschmerzen, psychoneurotische Beschwerden, endokrine Veränderungen (Menstruationsstörungen, Virilisation), Stoffwechselveränderungen (Fettsucht). Häufig treten Polydipsie und Ödeme auf. Bei Männern ist die Endokraniose zehnmal seltener, als bei Frauen. Bei Frauen ist ihre Frequenz sehr beträchtlich (etwa 50%), ist aber nicht immer vom klinischen Syndrom begleitet. Bei der Pathogenese der Endokraniose legt man bei uns (HOLEČEK) Gewicht auf eine chronische rezidivierende Tonsillitis in der Anamnese. Man schließt auf eine

hyperergische Reaktion der Bindegewebe auf die Streptokokkeninfekte aus den Tonsillen. Die Reaktion der Bindegewebe wird durch Östrogene erleichtert (deshalb ist die Endokraniose bei Männern selten). Als primäre Störung wird eine frontale Hyperostosis angesehen, die endokrine Störung entsteht vielleicht parallel als Folge der Gefäßänderungen. Die Endokranioserforschung setzt ŠILINKOVÁ fort, jetzt auch in Zusammenarbeit mit Gynäkologen (sie beachtet das häufige Auftreten einer Gebärmuttermyomatose bei Endokraniosen).

Mit der klinischen Forschung der Nebennierentätigkeit und der Neuroplegiawirkung bei »stress«-Situationen beschäftigt sich DOLEČEK aus dem KKO. Er beschrieb die günstige Neuroplegiawirkung auf den Verlauf der Zustände nach schweren Verbrennungen beim Menschen [36], in einer seiner vorangegangenen Arbeiten macht er auf die Möglichkeit eines vorübergehenden Hypokortikalismus bei manchen Frauen während der Menstruation aufmerksam [37]. In seiner Monographie über die Verfolgung der Nebennierentätigkeit analysiert er unter anderem die Belastungsreaktionen der Nebennieren bei Verbrennungen und die Neuroplegiawirkung, die Wirkung der Röntgenbestrahlung u. ä. Mit der Pathologie der Nebennieren mit Rücksicht auf die ACTH-Regulation beschäftigen sich auch PINSKER und Mitarbeiter aus dem MA-K [39].

Prof. ČÍŽKOVÁ-PISAŘOVICOVÁ und Mitarbeiter aus dem PK-P studieren einige Aspekte der hypothalamo-hypophysären Beziehungen in der Klinik bei Kindern. Eingehend beschäftigen sie sich besonders mit der kindlichen Fettsucht [40], bei welcher sie regelmäßig auch eine Wachstumbeschleunigung feststellen. Aus ihrer Klinik hat neuerdings BLEHOVÁ mit Mitarbeiter einen Fall von pubertas praecox bei einem 10jährigen Knaben zwei Jahre nach der Ausheilung einer tuberkulösen meningitis basilaris festgestellt.

Die bereits in den experimentellen Abschnitten erwähnte Gruppe von wissenschaftlichen Arbeitern aus dem IMK widmet sich auch der klinischen Forschung. In der Diagnostik der hypothalamo-hypophysären Syndrome benutzen sie den Insulintest [41] und bei hypothalamo-hypophysären Störungen finden sie in 2/3 der Fälle eine erhöhte Insulinempfindlichkeit. HORSKÝ mit Mitarbeiter [42] beschäftigte sich auch mit der endokrinologischen Untersuchung von Frauen mit Karzinomen der Milchdrüse, besonders im Hinblick auf die postoperative Prognose, die Indikation einer Hypophysektomie u. ä. Den Kohlehydratstoffwechsel bei hypophysären Störungen studiert auch MACHO aus dem EI-SAW [42], bei Fettsucht ŠONKA (III-MK). Die endokrinologische Untersuchung von Personen nach Hypophysektomie, besonders mit Rücksicht auf die Aldosteronausscheidung, führt KANDRÁČ aus der III-MK durch. Er zeigte [43], gemeinsam mit HAUER und KUDLIČKA, daß — zwar nach Hypophysektomie die Gesamtaaldosteronausscheidung nicht viel absinkt — sich aber die diurnale Variabilität des Aldosterons verliert und die Reaktivität auf ACTH ansteigt.

Schließlich bleibt noch übrig, die Studie SCHREIBERS und Mitarbeiter aus dem LEM über endokrine Spätmanifestationen nach Gehirnkommotionen anzuführen. Die Autoren stellten sich die Frage, ob in den Jahren, welche auf die Gehirnkommotion folgen, es möglich sein wird, eine Agglomeration von Endokrinopathien zu finden. Die Arbeit ist bisher nicht beendet [44], aber es scheint, daß nach Gehirnkommotionen volle Endokrinopathien nicht häufiger entstehen. Häufig sind aber Störungen des Menstruationszyklus, Fettsucht und vielleicht auch vereinzelte Hypogonadismen bei Männern.

IV. Schlußbetrachtung

Abschließend möchte ich betonen, daß den Fragen des hypothalamo-hypophysären Systems in der Tschechoslowakei erst in den letzten Jahren eine lebhaftere Aufmerksamkeit gewidmet wird und daß die Mehrzahl der Arbeitsstätten am Beginn ihrer Arbeit steht. Es setzt sich aber die Meinung durch, daß das Studium dieser Beziehungen einen Schritt vorwärts in der Erkenntnis der Mechanismen der neurohumoralen Regulationen bedeutet und daß es in seinen Ergebnissen auch unserem therapeutischen Bemühen Nutzen bringen wird. Dies brachte das Interesse zum Ausdruck, welches den Fragen der Hypophyse und des hypothalamo-hypophysären Systems auf dem letzten endokrinologischen Kongreß in Brno 1958 gewidmet wurde.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und bitte Sie um Entschuldigung, daß das Referat so trocken ausgefallen ist. Es mußte aber, sollte es einen erträglichen Umfang nicht überschreiten, in dieser schlagwortartigen Weise verarbeitet werden. Ich würde mich glücklich schätzen, wenn dieses Referat zur Anknüpfung von Beziehungen zwischen den Teilnehmern dieses Symposiums und den tschechoslowakischen Endokrinologen beitragen würde.

LITERATUR

1. SCHREIBER, V.: Comptes Rendus Soc. Biol., **142**, 1035, 1948.
2. SCHREIBER, V.: Čsl. biol. společnost, **10**, 11, 1948.
3. SCHREIBER, V.: TYŠEROVÁ, M.: Biol. Listy, **30**, 255, 1950.
4. SCHREIBER, V.: ČECHOVÁ, O.: Biol. Listy, **30**, 114, 1950.
5. SCHREIBER, V.: Biol. Listy, **30**, 258, 1950.
6. SCHREIBER, V.: Nature, **166**, 77, 1950.
7. SCHREIBER, V.: Endokrinologie, **33**, 259, 1956.
8. SCHREIBER, V.: Physiologia Bohemoslov., **7**, 437, 1958.
9. CHARVÁT, J., SCHREIBER, V., KMENTOVÁ, V.: Nature, **182**, 62, 1958.
10. CHARVÁT, J., SCHREIBER, V., KMENTOVÁ, V.: Rev. Czechoslov. Med., **5**, 1, 1959.
11. SCHREIBER, V., KMENTOVÁ, V.: Acta Biol. Hung., **9**, 285, 1959.
12. SCHREIBER, V.: Fysiologie systému diencefalo-pituitárního, Praha 1949.
13. SCHREIBER, V., SCHREIBEROVÁ, O.: Základy pokusné endokrinologie, II. vydání Praha.
14. HANZL: in Vorbereitung.
15. HORSKÝ, J.: in Vorbereitung.
16. PRESL, J., KLETECKA, P.: Čs. gynekologie, in Vorbereitung.
17. ŘEŽÁBEK, K.: Čsl. fysiologie, **6**, 501, 1957.
18. ŘEŽÁBEK, K., VOTAVA, Z.: Arch. Int. Pharmacodyn. Thé., **108**, 279, 1956.
19. SÁMEL, M.: Biológia, **13**, 39, 1958.
20. MIKULAJ, L., SÁMEL, M.: Regulácia adrenokortikotropnej funkcie vo svetle metódy podmienených reflexov. Bratislava, 1956.
21. SÁMEL, M.: Nature, **181**, 845, 1958.
22. SÁMEL, M.: Arch. Int. Pharmacodyn. Thé. in Vorbereitung.
23. MIKULAJ, L., KUŽELA, L.: IV. Physiol. Kongres, St. Smokovec 1956.
24. JONEC, V., ENDRŐCZI, E.: Acta Med. Hung. In Vorbereitung.
25. NÉMETH, S.: Endokrinol. Kongress Brno 1958.
26. CHARVÁT, J., HOLEČEK, V., POLÁK, H.: Čsl. fysiol., **4**, 14., 1955.
27. CHARVÁT, J., HOLEČEK, V.: Endokrinologie, **34**, 162, 1957.
28. CHARVÁT, J., HOLEČEK, V.: Čas. lék. čes., **95**, 1127, 1956.
29. HOLEČEK, V., SCHREIBER, V., u. KMENTOVÁ, V.: Čas. lék. čes., **96**, 1060, 1957.
30. KOTÁSEK, A., HOLEČEK, V.: Rivista Ostet. ginec., **12**, 583, 1957.
31. BUREŠOVÁ, O.: Čsl. fysiol., **6**, 1, 1957.
32. CORT, J. H.: Čsl. fysiol., **6**, 530, 1957.
33. CORT, J. H.: Čsl. fysiol., **4**, 127, 1955.

34. SCHREIBER, V.: Systém hypothalamo-hypofysární, Praha. 1959.
35. ŠILINKOVÁ, E., BLAŽEK, O.: Endokraniosy, Praha
36. DOLECEK, R.: Čas. lék. čes., **97**, 47, 1958.
37. DOLECEK, R.: Čas. lék. čes., **96**, 1489, 1957.
38. DOLECEK, R.: Sledování činnosti nadledvinek, Praha.
39. PINSKER, P. et al.: Čas. lék. čes., **96**, 1325, 1957.
40. ČÍŽKOVÁ-PISAŘOVICOVÁ, J. et al.: Pediatrické listy, in Vorbereitung.
41. HORSKÝ, J. et al.: Čs. gynekologie, in Vorbereitung.
42. MACHO, L.: Endokrinol. Kongress, Brno.
43. KANDRÁC, M., HAUER, J., KUDLICKA, V.: Endokrinol. Kongress, Brno.
44. SCHREIBER, V., KREJCOVÁ, S. et al.: in Vorbereitung.

VERZEICHNIS DER INSTITUTE

| | |
|--------|--|
| LEM | = Laboratorium für Endokrinologie und Metabolismus Prag 2., U nemocnice 2, |
| IMK | = Institut für Sorge um Mutter und Kind. Prag 15, Nábř. K. Marxe 157. |
| IPB | = Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie Prag 12., Kouřimská 17. |
| EI-SAW | = Endokrinologisches Institut der Slowakischen Akad. der Wiss. Bratislava., Ul. Obráncov mieru 1a. |
| III-MK | = III. med. Klinik, Fak. der allg. Medizin, Karlsuniversität Prag 2., U nemocnice 2. |
| PIA | = Physiologisches Institut der tsch. Akad. der Wiss. Prag 19., Na Cvičišti 2. |
| IZK | = Institut für Zirkulationskrankheiten Prag—Krč, Budějovická 800. |
| KKO | = Kreis-Krankenhaus, Ostrava |
| MA-K | = Ärztliche Militär-Akademie Königrätz. |
| PK-P | = Pediatrische Klinik, Hygienische Fakultät der Karlsuniversität Prag 12, Černokostelecká. |

NEUROSEKRETION BEI WIRBELLOSEN TIEREN

NEUROSEKRETION UND NEUROHORMONE BEI WIRBELLOSEN TIEREN

M. GERSCH

ZOOLOGISCHES INSTITUT DER FRIEDRICH SCHILLER-UNIVERSITÄT, JENA

Zusammenfassung

Das Phänomen der Sekretbildung in bestimmten Nervenzellen findet sich offensichtlich bei allen Tieren, die über ein zentralisiertes Nervensystem verfügen. Allerdings sind wir über diese Verhältnisse bei den einzelnen Tiergruppen noch sehr ungleichmäßig unterrichtet. Unsere Kenntnisse über Neurosekretion stützen sich zunächst auf morphologische Untersuchungen. Dies wird durch eine Anzahl von Beispielen vor allem auf Grund von Befunden aus dem eigenen Arbeitskreis belegt.

Wesentlich weniger und genauer ist dagegen die funktionelle Bedeutung von Neurohormonen bekannt. Die Wirkung von Neurohormonen bei Wirbellosen erstreckt sich nach unseren heutigen Kenntnissen auf 1. Stoffwechselvorgänge verschiedener Art, einschließlich Wasserhaushalt, Keimdrüsenreifung usw., 2. Regulierung des physiologischen Farbwechsels und 3. Steuerung der Bewegungen verschiedener Organe wie Herz, Darm u. a. Insekten und Krebse sind bisher in dieser Hinsicht am besten untersucht.

Bei diesen Tiergruppen konnten in neuerer Zeit auch verschiedene neurohormonale Faktoren extrahiert und isoliert werden. Bei der Kückenschabe und der Stabheuschrecke gelang es, aus dem Zentralnervensystem 3 Neurohormone zu trennen, wovon das eine Acetylcholin darstellt. Die beiden anderen Neurohormone liegen isoliert in kristalliner Form vor.

Abgesehen von den speziellen Ergebnissen über die Herkunft, die Bedeutung und die Art dieser Substanzen erlauben diese Befunde einige Schlußfolgerungen grundsätzlicher Art zum Phänomen der Neurosekretion im Tierreich. Da neurosekretorische Zellen im Tierreich auftreten, ehe sonstige Ansätze hormonaler Regulation vorliegen, ist festzustellen, daß Neurosekretion die erste Form hormonaler Tätigkeit überhaupt darstellt. Von dieser Vorstellung über die Ausbildung hormonaler Regulationsformen ausgehend, lassen sich besonders auch die neurosekretorischen Verhältnisse bei Wirbeltieren verstehen. Das Zwischenhirn-Hypophysen-System könnte dementsprechend als eine erhalten gebliebene ursprüngliche Organisationsform verstanden werden, deren Bedeutung infolge des viel differenzierten Hormonsystems dieser Gruppe gegenüber phylogenetisch älteren Formen zurückgetreten ist. Aus dem Vergleich der einzelnen Wirbeltierklassen ergeben sich für diese Auffassung mehrfache Hinweise.

Die verschiedenartigen Feststellungen zeigen, daß Nervensystem und Hormonsystem mit dem Phänomen der Neurosekretion auf einen Nenner gebracht werden können. Diese Tatsache dürfte künftig für die Einschätzung der Grundvorgänge im Nervensystem ebenso wie im Hormonsystem erhöhte Beachtung verdienen.

Unter Neurosekretion ist das Phänomen der Sekretbildung in Nervenzellen unter histophysiologisch erkennbaren Vorgängen zu verstehen. Dementsprechend stützen sich unsere Kenntnisse über Neurosekretion zunächst auf morphologische Verhältnisse sekretorisch tätiger Zellen im Nervensystem der Tiere. Aus einer Anzahl von Beschreibungen und Abbildungen in Untersuchungen über das Nervensystem der Tiere ist zu entnehmen, daß verschiedene Autoren auch schon früher solche Verhältnisse beobachteten, ohne sie jedoch

als Erscheinung der Neurosekretion erkannt zu haben. Erstmals wurde von SPEIDEL [106] auf eigenartige sekretorisch tätige Zellen im Rückenmark bei Selachiern hingewiesen. HANSTRÖM [61] stellte erstmalig unter den Wirbellosen im Gehirn eines Krebses (*Squilla mantis*) neurosekretorische Zellen fest. Dem gleichen Autor ist auch die Entdeckung des Sinusorgans als ersten inkretorischen Organs der Krebse zu verdanken. Der erste Hinweis auf sekretorisch tätige Nervenzellen im Gehirn von Insekten, die außer Krebsen innerhalb der Arthropoden sowohl in morphologischer als auch in physiologischer Hinsicht besonders intensiv bearbeitet worden sind, betrifft die Honigbiene [114]. Diesen zunächst einzelnen Beobachtungen folgten zahlreiche weitere Feststellungen zuerst bei Wirbeltieren und sehr bald auch bei Wirbellosen, ursprünglich vor allem durch die Arbeiten von E. und B. SCHARER, späterhin

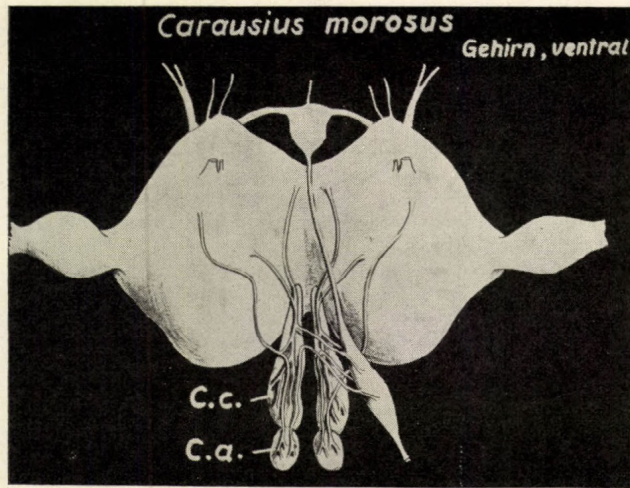


Abb. 1/a. Gehirn-Anhangsdrüsenkomplex bei *Carausius* von der Ventralseite gesehen

auch von vielen anderen Autoren. Einige Zusammenfassungen neuer Art geben einen Überblick über den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse über die morphologischen Verhältnisse der Neurosekretion bei Tieren [36, 105, 7].

Ein Überblick über das Vorkommen neurosekretorischer Zellen im ganzen Tierreich, soweit dies auf Grund der vorliegenden Befunde möglich erscheint, zeigt, daß mit dem Auftreten von sekretorisch tätigen Zellen im Nervensystem bei allen Tieren zu rechnen ist, die über ein zentralisiertes Nervensystem verfügen. Am meisten wurden bisher die Verhältnisse bei Chordaten, Arthropoden und Mollusken untersucht. Bei manchen Tierstämmen kennt man nur vereinzelte, in anderen Fällen überhaupt nur einen einzigen Fall von neurosekretorischer Zelltätigkeit. Aber auch diese vereinzelt Befunde deuten mit auf die allgemeine Verbreitung dieser Erscheinungen hin. Zugleich liefern die zahlreichen Ergebnisse, insbesondere auch der neueren Zeit, mehr und mehr die Grundlage für ein grundsätzlicheres Verständnis und eine umfassende Deutung. Dies sei anhand einiger spezieller Beispiele erläutert. Dabei beziehe ich mich besonders auf Untersuchungen des eigenen Arbeitskreises. Es erscheint wohl

kaum nötig eigens zu betonen, daß auch Untersuchungen anderer Autoren zu ähnlichen Ergebnissen geführt haben, die hier zusammenfassend an wenigen Beispielen Erwähnung finden.

Sehr eingehend sind die neurosekretorischen Verhältnisse der Insekten untersucht worden. Hier ist durch eine größere Anzahl von Arbeiten seit längerem bekannt, daß neurosekretorische Zellen in der Pars intercerebralis des Protocerebrums auftreten. Dieser Komplex steht in enger Verbindung mit 2 Anhangsdrüsen des Gehirns: Corpora cardiaca und C. allata (Abb. 1/a und 1/b). Nur wenige Angaben deuten dagegen bisher an, daß auch im Unterschlundganglion und in anderen Ganglien des Bauchmarks neurosekretorische Zellen auftreten können [72, 99]. Auf Grund unserer experimentellen Befunde bei der Mückenlarve *Corethra* und der Küchenschabe *Periplaneta* erhob sich die Frage nach dem Vorkommen neurosekretorischer Zellen in den verschiedenen Teilen des

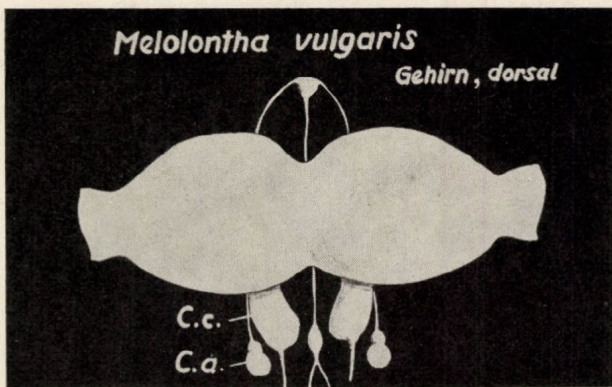


Abb. 1/b. Gehirn-Anhangsdrüsenkomplex von *Melolontha* von der Dorsalseite gesehen

Nervensystems. Untersuchungen von FÜLLER (noch unveröffentlicht) ergaben für *Periplaneta*, daß neurosekretorische Zellen in konstanter Zahl und Anordnung außer in der Pars intercerebralis auch im Unterschlundganglion, den 3 Thoracalganglien und den ersten 3 Abdominalganglien auftreten. In den letzten Abdominalganglien finden sich zwar auch neurosekretorische Zellen, jedoch ließ sich hier weder hinsichtlich der Zahl noch der Lage eine gewisse Regelmäßigkeit feststellen. Vor allem das 6. Abdominalganglion ist reich mit neurosekretorischen Zellen ausgestattet.

Ähnliche Verhältnisse wurden auch im zentralen Nervensystem der Mückenlarve *Corethra* festgestellt. In der Pars intercerebralis des Protocerebrums traten 3 verschiedenartige Zelltypen auf. Weniger konstant erwiesen sich dagegen die Verhältnisse für die Ganglien des Bauchmarks. Besonders bemerkenswert erscheint weiterhin die durch das ganze Bauchmark ziehende Sekretbahn, die vom Unterschlundganglion ausgeht.

Mit Hilfe der auch für die physiologischen Versuche geeigneten Technik der Reizung eines Ganglions [40] war es bei der Mückenlarve *Corethra* möglich, einen Sekretionszyklus neurosekretorischer Zellen experimentell auszulösen und den Ablauf der Sekretbildung in Stufenuntersuchungen zu verfolgen (Abb. 2).

Dabei zeigte sich, daß bereits 30 Minuten nach Reizung eines Abdominalganglions die neurosekretorischen Zellen im Cerebralganglion fast völlig entleert waren und danach die Prozesse der Neubildung von Sekret einsetzten. Im Gegensatz zu den allgemein angewandten Stressverfahren, bei denen oft

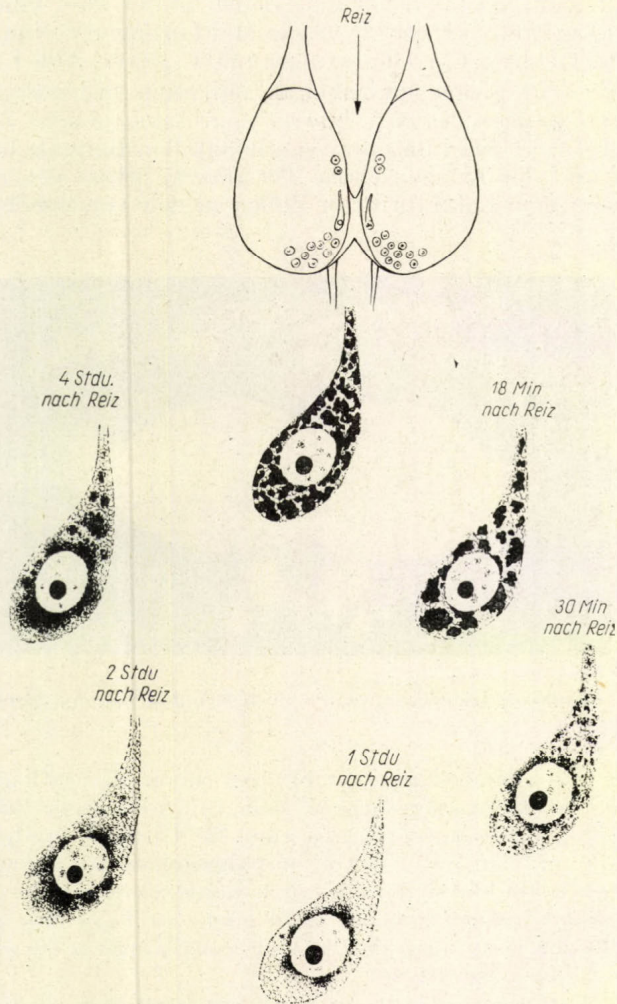


Abb. 2. Zustand der beiden mittleren neurosekretorischen Zellen im Cerebralganglion der Mückenlarve *Corethra* nach experimenteller Reizung eines Abdominalganglions (nach Untersuchungen von H. FÜLLER)

das ganze Tier einem Reiz ausgesetzt wird, ohne daß eine bestimmte Bahnung von vornherein möglich sei, konnte bei *Corethra* die Wirkung des direkten Reizes auf das Nervensystem in den histophysiologischen Untersuchungen der neurosekretorischen Zellen unmittelbar verfolgt werden.

Abgesehen von der hier erreichten experimentellen Auslösung eines Sekretionszyklus neurosekretorischer Zellen haben die Untersuchungen an *Periplaneta* und *Corethra* erwiesen, daß mit dem Vorkommen neurosekretorischer Zellen auch in den Bauchganglien und nicht nur im Cerebralganglion zu rechnen ist. Die morphologischen Befunde stehen überdies bei diesen beiden Objekten in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen physiologischer Untersuchungen [39, 41, 47, 110].

Zahlreiche Angaben über neurosekretorische Zellgruppen in verschiedenen Bezirken des Zentralnervensystems liegen von verschiedenen Autoren für Krebse vor [30, 9, 16, 27, 107]. Mit Ausnahme von *Daphnia* beziehen sich alle anderen Befunde auf Decapoden.

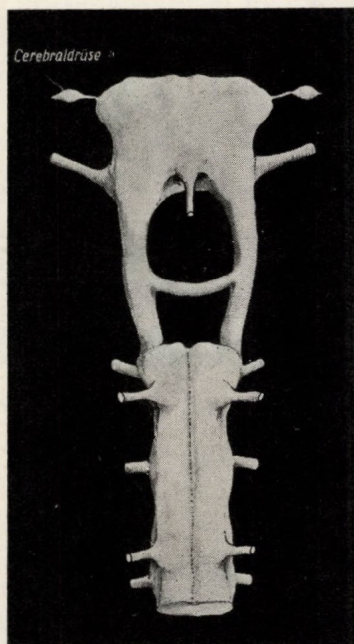


Abb. 3. Gehirn mit Anhangsdrüse (Cerebraldrüse) bei dem Myriopoden *Polydesmus testaceus*

Hier versorgen neurosekretorische Zellen verschiedene Organe mit Neurosekreten, wie die Sinusdrüse oder das X-Organ. Weitere neurosekretorische Organe stellen das Postkommissur-Organ und die Pericardialorgane [1] dar. Eigene Untersuchungen haben wir nicht vorgenommen, so daß diese wenigen Hinweise genügen sollen.

Unter den Arthropoden kommen neurosekretorische Zellen im Zentralnervensystem weiterhin bei Myriopoden [33, 34, 92] vor. Nach Untersuchungen des Diplopoden *Polydesmus testaceus* [55] treten auch hier außer neurosekretorischen Zellgruppen in der Pars frontalis des Protocerebrums und in einigen Zellen im Deutocerebrum neurosekretorische Zellen in den Bauch-

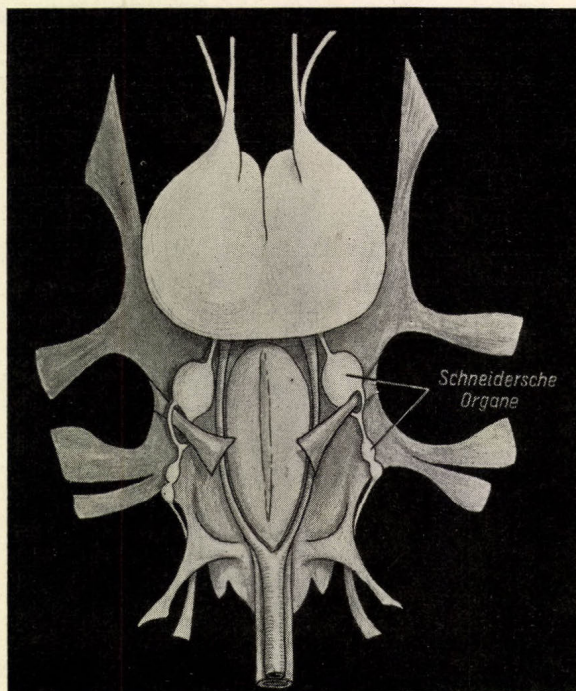


Abb. 4. Gehirn mit Anhangsdrüsen bei der Hausspinne *Tegenaria domestica*

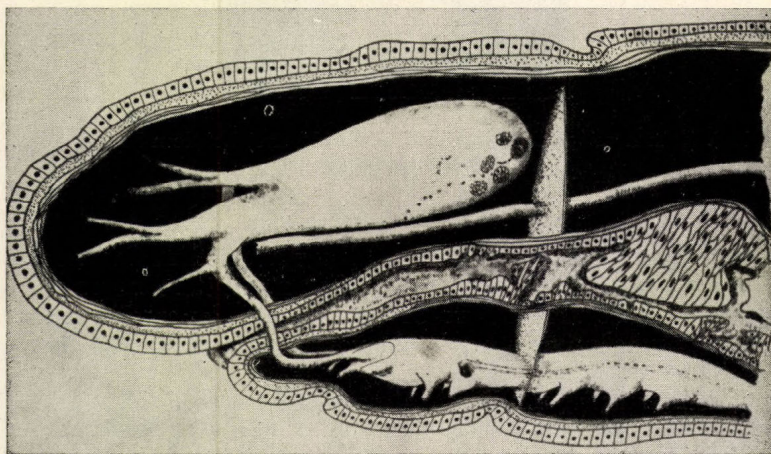


Abb. 5. Schematische Übersicht über die neurosekretorischen Verhältnisse bei *Enchytraeus* (nach Untersuchungen von R. DEUSE)

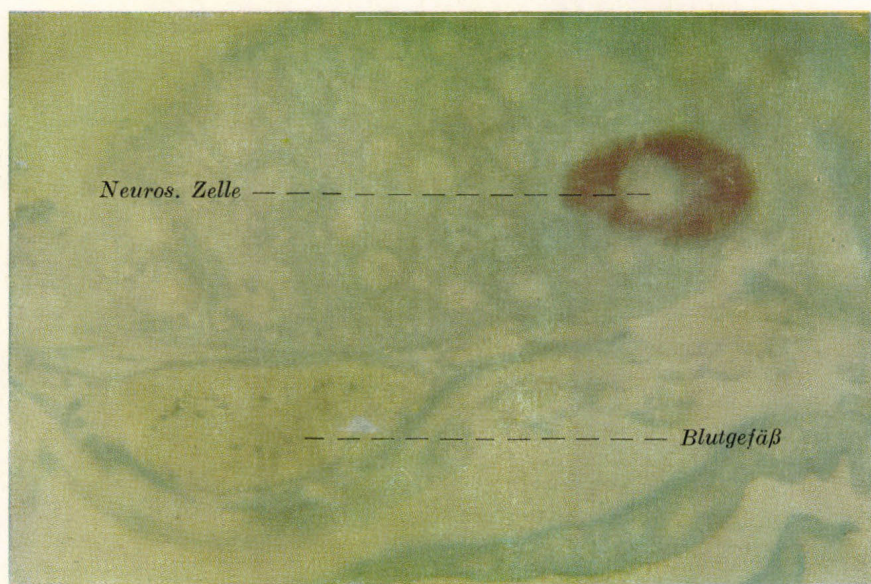


Abb. 6. Neurosekretorische Zellen im Cerebralganglion des Oligochaeten *Enchytraeus*
(nach Untersuchungen von R. Deuse).

ganglien auf. Bemerkenswert ist weiterhin die für Myriopoden typische am Gehirn ansitzende Cerebraldrüse (Abb. 3). Entsprechende Anhangsorgane des Gehirns stellen offensichtlich die sogenannten SCHNEIDERSchen Organe dar, die im Gehirn von Spinnentieren schon lange bekannt sind, in ihrer Bedeutung aber vielleicht jetzt erst verstanden werden (Abb. 4).

Damit ergibt sich bei einem zusammenfassenden Überblick für die Verhältnisse bei Arthropoden die allgemeine Feststellung, daß das Gehirn mit spezifischen Anhangsdrüsen ausgestattet ist, was offensichtlich in enger Beziehung zur neurosekretorischen Tätigkeit steht.

Ein weiteres Beispiel, auf das sich unser Interesse anhand eingehender Untersuchungen konzentrierte, stellen die Oligochaeten dar. Untersuchungen über neurosekretorische Verhältnisse bei Oligochaeten erstreckten sich bisher auf wenige Arten im wesentlichen aus der Familie der *Lumbricidae*. Es erschien daher angebracht, zum Vergleich auch Arten aus anderen Familien heranzuziehen. Hierfür boten sich einige Süßwasserformen besonders an, da frühere Vitalfärbungsuntersuchungen auf das Vorkommen neurosekretorischer Zellen hindeutet hatten. Die Untersuchungen von R. DEUSE—ZIMMERMANN an den Süßwasser-Oligochaeten *Nais* und *Tubifex* sowie an *Enchytraeus* erbrachten Ergebnisse [22], die abgesehen vom Nachweis neurosekretorischer Tätigkeit speziell für diese Tiergruppe, auch für eine allgemeine Betrachtung dieses Phänomens von Interesse sind. Im Cerebralganglion von *Enchytraeus* wurden 2 verschiedenartige Zelltypen festgestellt. (Abb. 5 und 6/a, 6/b). Der eine entsendet häufig mit Sekret gefüllte Axone in Richtung des Blutgefäßes. Vermutlich werden Sekrete in das Blut abgegeben, worauf die sich im Blutgefäßsystem befindlichen Sekrethschollen hindeuten. Das bedeutet einen Hinweis auf die sonst bei Wirbeltieren allgemein vorhandenen Beziehungen der Abgabe von Hormonen in das Gefäßsystem. Für wirbellose Tiere sind solche Hinweise bisher höchst selten. Nach den Untersuchungen von ALEXANDROWICZ und CARLISLE [14] wird die hormonale Substanz des Pericardialorgans, die den Herzschlag bei Decapoden steuert, in das Blut abgegeben. Im Gehirn von Polychaeten deutet der Verlauf einzelner Sekretbahnen nach neuen Ergebnissen von CLARK [19] ebenfalls auf eine Abgabe von Neurosekret in das Blutgefäßsystem hin.

Bei den hier untersuchten Oligochaeten zeigte sich außerdem, daß sowohl im Cerebralganglion als auch in den Ganglien des Bauchmarks neurosekretorische Zellen vorhanden sind. Bemerkenswert ist dabei, daß häufig Axone von Nervenzellen der Bauchganglien, stark mit Sekret beladen, zu Sinnesnervenzellen des Epithels führen. Welche Bedeutung dieser Erscheinung beizumessen ist, läßt sich durch morphologische Untersuchungen nicht klären. Da bei Oligochaeten ganz allgemein die Beziehung zwischen Ektoderm und Nervensystem vielfach noch sehr eng ist, könnte sich aus solchen Beobachtungen eine Möglichkeit zum Verständnis der Ableitung neurosekretorischer Zellen ergeben.

Ein anderes, zwar vereinzelt stehendes Beispiel, das aber auch für allgemeine Betrachtungen Interesse verdient, stellen die Befunde neurosekretorischer Zellen beim Schweinespulwurm *Ascaris* dar [49]. In einem Teil des Nervenringes, den Ganglia nervi papillaris lateralis majoris, tritt je eine neurosekretorische Zelle beidseitig auf (Abb. 8). Beide Zellen zeigen stets den gleichen Funktionsstand. Bemerkenswert ist dieser Fall nicht nur deshalb, weil er erstmalig auf das Vorkommen neurosekretorischer Zellen innerhalb des gesamten Tierstammes der Nematelminthen hinweist, sondern auch deshalb, weil hier der

für das Nervensystem bestehenden Zellkonstanz die Konstanz neurosekretorischer Zellen entspricht.

Als letztes sollen noch 2 Beispiele von Gastropoden kurz erwähnt werden. Neurosekretorische Zellen sind hier durch ältere und neuere Arbeiten [101, 102, 35, 36] vor allem bei Prosobranchiern und Opisthobranchiern nachgewiesen, für Pulmonaten allerdings erst neuerdings in einigen wenigen Fällen beschrieben worden [82, 83]. Untersuchungen von JUNGSTAND an der Weinbergsschnecke (noch unveröffentlicht) erbrachten über den Nachweis neurosekretorischer Zellen im Ober- und Unterschlundganglion hinaus zugleich Hinweise zyklischer Veränderungen. Sie stehen offensichtlich in unmittelbarem Zusammenhang mit der jeweiligen Tätigkeitsphase des Tieres, lassen sich aber auch durch experimentelle Eingriffe in entsprechender Weise hervorrufen.

In einer parallel dazu unternommenen Untersuchung an der Sumpfdeckelschnecke konnte die Beziehung zwischen Aktivität des Tieres und Sekre-

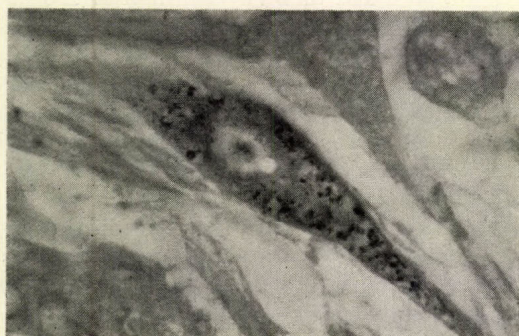


Abb. 7. Sagittalschnitt der neurosekretorischen Zelle in den Ganglia nervi papillaris lateralis majoris vom Schweinespulwurm *Ascaris* (nach GERSCH und SCHEFFEL)

tionszustand von Zellen im Oberschlundganglion noch deutlicher beobachtet werden [56]. In der Winterruhe ist keine besondere Zelltätigkeit festzustellen. Dagegen zeigen die Zellen während der Frühjahrs- und Sommerperiode sehr starke Aktivität, die mit Beginn des Herbstes allmählich abklingt (Abb. 8). Es läßt sich somit ein typischer Jahreszyklus beobachten, der auch experimentell z. B. durch verschiedene äußere Faktoren gelenkt werden kann. Werden Sumpfdeckelschnecken in hypo- oder hypertonen Medien gehalten, so verändert sich dadurch schon nach wenigen Stunden der Sekretionszustand der Neurone stark. Ähnlich ist die neurosekretorische Tätigkeit in den Ganglien der Weinbergsschnecke durch verschiedenartige Stresswirkungen zu beeinflussen.

Diese wenigen Beispiele führen zusammen mit den verschiedenartigen Befunden in der Literatur zu einigen allgemeinen Aussagen und Schlußfolgerungen. Es läßt sich feststellen, daß bei allen Tieren mit einem zentralisierten Nervensystem neurosekretorische Zellen auftreten. Sie sind offensichtlich in einzelnen Bezirken des Nervensystems teilweise konstant hinsichtlich ihrer Zahl, Lage und Anordnung. In anderen Fällen dagegen sind diese Verhältnisse nicht in gleicher Weise regelmäßig. Aus verschiedenen Ergebnissen ist zu erken-

nen, daß die neurosekretorischen Zellen einen Funktionszyklus besitzen. Besonders deutlich konnte dies durch Reizung des Nervensystems bei der Mückenlarve *Corethra* demonstriert werden. Die morphologischen Hinweise von Sekret-

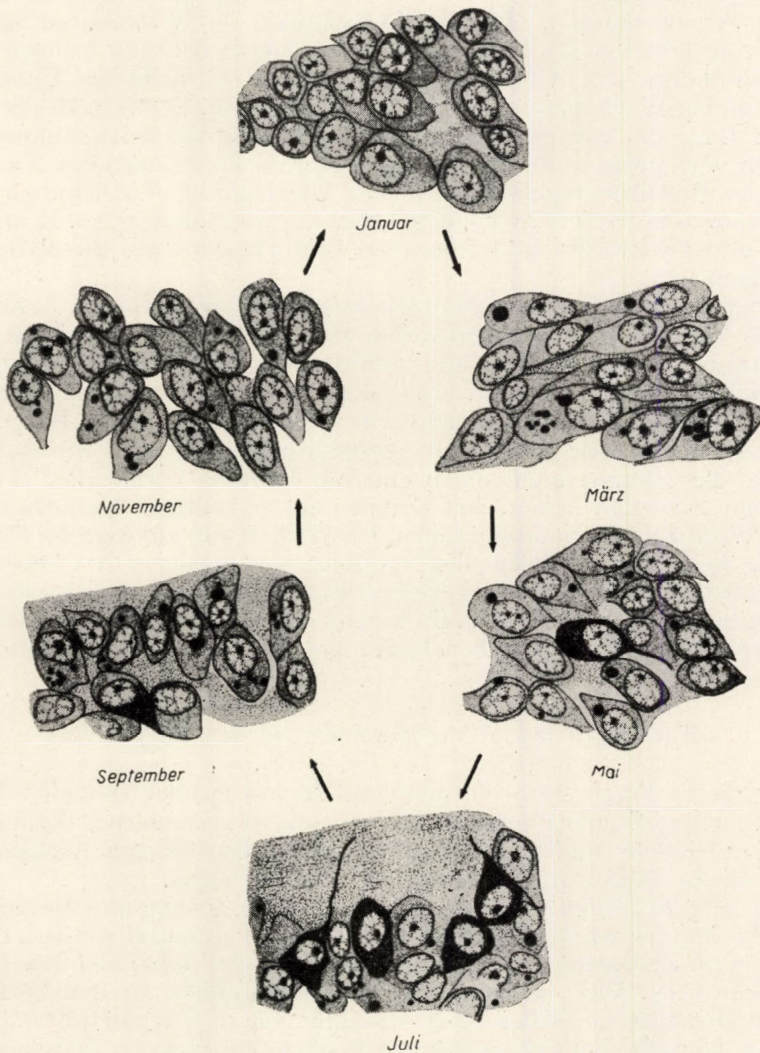


Abb. 8. Zyklische Veränderungen von Ganglienzellen im Oberschlundganglion der Sumpfschnecke *Vivipari vivipari* (nach Untersuchungen von A. GORFF)

bahnen und auch das Auftreten von Sekret im Blut deuten darauf hin, daß die in neurosekretorischen Zellen gebildeten Substanzen entfernt von ihrem ursprünglichen Bildungsort zur Wirkung kommen, wobei sie auf den genannten Wegen dorthin transportiert werden. Auch diese, durch morphologische Untersuchungen sich ergebenden Feststellungen sprechen dafür, die Faktoren als Neurohormone zu bezeichnen.

Zur Frage der Funktion von Neurohormonen

Aus der allgemeinen Verbreitung neurosekretorischer Phänomene im Tierreich ist zu schließen, daß es sich um ein allgemein verbreitetes funktionelles Prinzip handelt. Über die Verhältnisse bei Wirbeltieren haben eine Anzahl von Arbeiten der letzten Zeit weitgehende Klärung bringen können.

Neurohormonale Wirkungen kennen wir durch vielfältige Untersuchungen sowohl bei Wirbeltieren als auch bei Wirbellosen. Bei Wirbeltieren sind es in erster Linie die von den Hormonen des Diencephalon-Hypophysensystems Adiuretin, Vasopressin und Oxytocin gesteuerten Funktionen des Wasserhaushaltes, der Blutdruckregulation und der Uterustätigkeit. Diskutiert werden darüber hinaus noch weitere Möglichkeiten des Eingreifens wie z. B. auf Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel oder auch Einflußnahme auf die Tätigkeit der Keimdrüsen.

Über die Funktion von Neurohormonen bei Wirbeltieren liegen gleichfalls eine Vielzahl von Einzeltatsachen vor, ohne daß es allerdings möglich wäre, daraus ein einheitliches und umfassendes Bild zusammenzustellen. In funktioneller Hinsicht verhält es sich ähnlich, wie dies schon die morphologischen Untersuchungen ergeben hatten. In einigen Fällen, wie z. B. für Krebse, sind unsere Kenntnisse schon tiefer vorgedrungen, während wir andererseits für ganze Tierstämme nicht einen einzigen Hinweis hormonaler Regulation irgendeiner Funktion haben. Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse dürfte sich die Wirkung von Neurohormonen bei Wirbellosen auf 3 große Funktionskomplexe beziehen: 1. Stoffwechselvorgänge verschiedener Art einschließlich Wasserhaushalt, Metamorphose, Keimdrüsenreifung usw., 2. Regulierung des physiologischen Farbwechsels, 3. Steuerung der Bewegung verschiedener innerer Organe, was im wesentlichen bisher bei Insekten bekannt geworden ist.

Wirkungen von Neurohormonen auf den Stoffwechsel

Zu dieser Frage kann ich nicht auf Grund eigener spezieller Untersuchungsergebnisse Stellung nehmen. Die meisten und genauesten Befunde beziehen sich auf Krebse und Insekten, während von den übrigen Wirbellosen nur für vereinzelte Fälle einige Hinweise darüber vorliegen.

Seit fast 20 Jahren wird angenommen, daß Häutung und Metamorphose der Krebse ähnlich wie bei den Insekten hormonal gesteuert werden. Aber erst die in neuerer Zeit gemachten Befunde ergaben, daß dabei mehrere Hormone zusammenwirken. Dies erscheint insofern verständlich, als der Vorgang der Häutung ebenfalls die Folge einer Vielzahl von stoffwechselphysiologischen Prozessen darstellt. Bei Decapoden wurde schon vor längerer Zeit gezeigt, daß nach Entfernung der Augenstiele die Häutung einsetzt. Wesentlich ist dabei allerdings der Zeitpunkt dieses Eingriffes. Erfolgt dieser erst unmittelbar vor der Häutung, läuft der Prozeß ohne weitere Beschleunigung ab [23, 57]. Für diesen, die Auslösung der Häutung hemmenden Faktor ist jedoch nicht der ganze Augenstiel von Wichtigkeit, denn Entfernung allein der Sinusdrüse einflußt die Häutung nicht [8, 93]. Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß ein die Häutung hemmendes Agens in neurosekretorischen Zellen des sog. X-Organes produziert und in Axonen zur Sinusdrüse als Speicherorgan transportiert wird. Dies trifft für alle bisher daraufhin untersuchten Malacostracen zu. Bemerkens-

wert ist dabei zugleich, daß der hormonale Faktor ebenfalls in den neurosekretorischen Zellen des Gehirns gefunden wurde.

Der Ablauf der Häutung selbst wird offensichtlich ebenfalls durch ein Hormon gesteuert, das in neurosekretorischen Zellen des Gehirns und in der Medulla terminalis des X-Organs gebildet wird [15, 14]. Schließlich wird die Zwischenhäutungsperiode durch einen Faktor bestimmt, der die Auslösung der Vorhäutung hemmt. Diese 3 Hormone greifen offenbar jedoch nicht direkt an, sie wirken also nicht morphogenetisch. Vielmehr muß nach neuen Befunden [29, 37] zumindest für das Häutungs-Hemmungshormon und den dann in Erscheinung tretenden Förderungsfaktor angenommen werden, daß sie über das von GABE [34] beschriebene Y-Organ wirken. Dies ist aus der Feststellung abzuleiten, daß die Entfernung des Augenstiels oder auch Injektion von Augenstielextrakten keinerlei Einfluß auf die Häutungserscheinungen ausüben, wenn vorher das Y-Organ entfernt wurde.

Umgekehrt zeigte ECHALLER [28, 29], daß nach beidseitiger Entfernung des Y-Organs von *Carcinus* in der Zwischenhäutungs- oder auch in der sehr frühen Vorhäutungsphase keine weitere Häutung erfolgt. Wird die Exstirpation bei schon einsetzender Häutung vorgenommen, läuft dieser Vorgang ungestört ab. Zu weiteren Häutungen kommt es aber dann nicht mehr. Da außerdem erneute Implantation des Y-Organs auch zu weiteren Häutungen führt, ist die Annahme gerechtfertigt, daß das Y-Organ den Ursprungsort des eigentlichen morphogenetischen Faktors darstellt, über den die anderen Neurohormone nur wirken können. Unwillkürlich drängt sich die Parallele zwischen dem Y-Organ der Malacostracen und den Prothoracaldrüsen der Insekten in ihren Beziehungen hinsichtlich Lage, Erscheinung und Funktionsweise auf.

Aus einer Reihe von Untersuchungen ist weiterhin ersichtlich, daß Extrakte der Sinusdrüse den Zucker- und Glykogenstoffwechsel, Ausbildung von Chitin, den Eiweiß- und Lipoidstoffwechsel, den Wasserhaushalt und auch das Verhältnis Calcium/Phosphat in der Hämolymphe beeinflussen. Allerdings lassen sich aus diesen Angaben oft noch vereinzelt stehender Befunde noch keine allgemeinen Gesichtspunkte ableiten.

Bei Insekten weisen die Vorgänge von Häutung und Metamorphose gleichfalls auf den Einfluß von Neurohormonen hin. Nach der zur Zeit verbreitetsten Vorstellung wird die Häutung durch ein aus den Corpora allata stammendes larvales Hormon, die Metamorphose dagegen durch ein Hormon der Prothoracaldrüsen gesteuert. Die Stimulation des Prothoracaldrüsenhormons erfolgt darnach durch einen aus dem Gehirn stammenden hormonalen Faktor, der als adenotropes Hormon zu bezeichnen ist. Für beide Vorgänge ist also die Beteiligung neurohormonaler Faktoren entweder aus den Corpora allata oder aus dem Gehirn selbst anzunehmen. Nach dieser Auffassung sind die Corpora cardiaca, die dem Gehirn am nächsten liegen und den Corpora allata vorgeschaltet sind, bei den Metamorphosevorgängen unbeteiligt. Die Frage nach der Funktion der Corpora cardiaca ist in den meisten Arbeiten, die sich mit endocrinologischen Problemen bei Insekten beschäftigt haben, weitgehend unberücksichtigt geblieben. Die Tatsache, daß Exstirpation der Corpora cardiaca nicht ähnliche oder entsprechend deutliche Erscheinungen mit sich brachte wie nach Entfernung der Corpora allata, muß nicht allein darauf hindeuten, daß dieser Hirnanhangsdrüse keine Bedeutung zukommt. Ebenso wäre möglich anzunehmen, daß die Corpora cardiaca mehrere Wirkungsfaktoren enthalten, die antagonistisch bestimmte Vorgänge beeinflussen, wie das

z. B. für die beiden Neurohormone C und D für *Periplaneta* und *Dixippus* zutrifft [110, 50].

Auch für Insekten ist anzunehmen, daß Neurohormone verschiedene Stoffwechselvorgänge regulieren. Untersuchungen von ALTMANN [45] ergaben, daß der Wasserhaushalt bei Bienen durch die Corpora allata gefördert, durch die Corpora cardiaca dagegen vermindert wird. Ebenso weisen die Ergebnisse von HARKER [62] über die Rhythmik der Bewegungstätigkeit bei *Periplaneta* auf eine Kontrolle des Stoffwechselrhythmus hin, der hier von einem Faktor des Unterschlundganglions ausgeht.

Selten sind allerdings bisher die Hinweise stoffwechselregulatorischer Tätigkeit von Neurohormonen bei anderen Tiergruppen. Ohne Zweifel spielen wohl nach den Untersuchungen [21] bei der Umwandlung der atoken zur epitoken Polychaetenform neurohormonale Faktoren eine Rolle. Es ist anzunehmen, daß dies auch für die Lunarperiodizität bei *Nereis* [63] zutrifft.

Obgleich die Befunde noch zu gering und oft auch zu isoliert sind, deuten sie immerhin schon an, daß sich die Wirkungsweise neurohormonaler Faktoren bei Wirbellosen auf sehr verschiedenartige Stoffwechselprozesse erstreckt. Hier bleibt noch das Ergebnis von weiteren Einzeluntersuchungen abzuwarten, ehe an ein umfassendes Gesamtbild zu denken ist.

Wirkung von Neurohormonen auf Bewegungsvorgänge

Bei Wirbeltieren stellen die klassischen Versuche von LOEWI [85] über »humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung« die ersten Hinweise für hormonale Steuerung des Herzens und der Darmtätigkeit dar. Auch bei Wirbellosen wurden schon vor längerer Zeit vereinzelte Beobachtungen ähnlicher Art gemacht. So erkannte MILLER [83], daß nach mechanischer und elektrischer Reizung des letzten Abdominalganglions bei Flußkrebs und Hummer heftige Kontraktionen des Enddarms auftreten. In ähnlicher Weise konnte PALM [91] eine Anregung der Mitteldarmperistaltik nach elektrischer Reizung feststellen. Weiterhin zeigte KOLLER [76, 77], daß Extrakte verschiedener Nerventeile die Bewegung der Malpighischen Gefäße des Darms und der Ovidukte stimulieren.

Besonders deutlich ließ sich die Wirkung neurohormonaler Faktoren für die Steuerung von Bewegungsvorgängen innerer Organe an der Mückenlarve *Corethra* demonstrieren. Durch Reizung des Nervensystems kommt es hier zu einer starken Antiperistaltik des Mitteldarms. Dadurch werden Verdauungsfermente in den Pharynx gepumpt. Daß es sich dabei um eine hormonale und nicht um eine nervöse Wirkung handelt, zeigt sich u. a. dann, wenn vor der Reizung beidseitig des Reizortes das Nervensystem unterbunden wird. Auch in diesem Falle wird eine Antiperistaltik am ganzen Darm ausgelöst (Abb. 9). Ebenso beweisen die Ergebnisse am isolierten Darm nach Zugabe von Nervenextrakten, daß hier ein hormonaler Faktor beteiligt ist [41].

In gleicher Weise wie die Darmperistaltik, wird auch die Herztätigkeit bei der *Corethra*larve durch Neurohormone gesteuert [47]. Auch hier führt Reizung eines Ganglions zur Erhöhung der Herzfrequenz (Abb. 10). Ebenso verursachen Extrakte des Cerebralganglions, des Unterschlundganglions und der Bauchganglienketten von *Corethra* nach geeigneter Injektion in die Larve Erhöhung der Frequenz. Injektion von Ringerlösung zur Kontrolle bleibt dagegen ohne Wirkung. Ebenso wirken Nervenextrakte von *Periplaneta*, in *Corethra*-

larven injiziert. Die Substanzen sind demnach nicht ordnungsspezifisch. Untersuchungen mit verschiedenen Verdünnungsstufen der Extrakte des Gehirns, des Unterschlundganglions, der Corpora cardiaca, der Corpora allata sowie der Bauchganglienkeite ergaben in allen Fällen sehr hohe Wirkung. Für die Verhältnisse der Corpora allata ließ sich errechnen, daß die Wirkungsgrenze des Extraktes dieser Anhangsdrüsen des Gehirns eines Tieres am Herzen von *Corethra* bei 10^{-14} liegt. Dies entspricht somit den Grenzkonzentrationen hormonaler Wirkung bei Wirbeltieren.

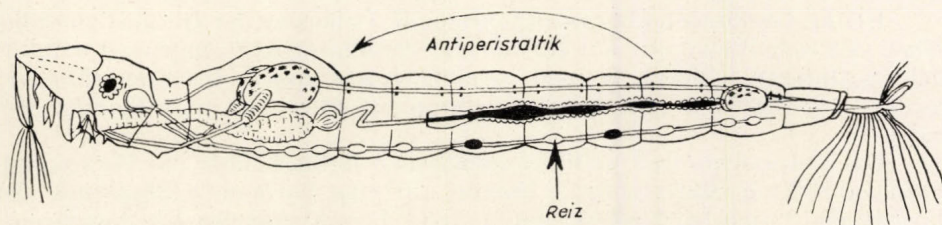


Abb. 9. Einsetzen antiperistaltischer Bewegungen im Mitteldarm der *Corethralarve* nach Reizung eines Abdominalganglions, auch dann, wenn das Nervensystem beidseitig der Reizstelle vorher unterbrochen worden ist

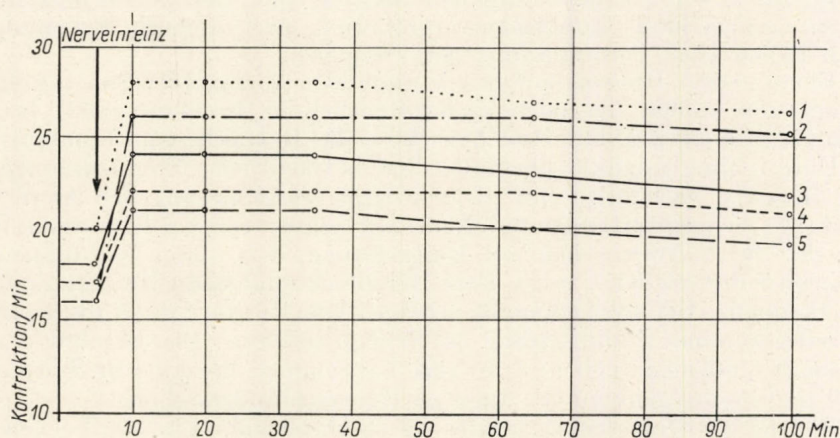


Abb. 10. Erhöhung der Herzfrequenz nach Reizung eines Ganglions bei der Mückenlarve *Corethra*

Ein anderes Beispiel für die Steuerung der Herztätigkeit durch neurohormonale Faktoren ist die Küchenschabe *Periplaneta*. Hier hatte bereits CAMERON [12] festgestellt, daß Extrakte der Corpora allata die Herzfrequenz erhöhen. Aus allen Teilen des zentralen Nervensystems konnten herzwirksame Faktoren von UNGER [110] gewonnen werden. Die papierchromatographische Verarbeitung des Nervenextraktes führte zu der Feststellung, daß im Bauchmark drei verschiedenartige Faktoren vorhanden sind. Der eine stellt Acetylcholin dar; die beiden anderen finden sich gleichfalls im Gehirn und in den Corpora cardiaca.

Die beiden als Neurohormon C und D bezeichneten Stoffe [110] finden sich gleichfalls in den Bauchganglien, darüber hinaus im Gehirn und den Cor-

pora cardiaca. Neurohormon C scheint dagegen bei *Periplaneta* wie auch bei der Stabheuschrecke *Dixippus* [51] nur in den Corpora allata vorzukommen. Sie unterschieden sich, abgesehen von ihren verschiedenen Rf-Werten bei der papierchromatographischen Trennung, durch ihr physiologisches Verhalten. Neurohormon D bewirkt in starker Konzentration Blockierung des Herzschlages, in verdünnter dagegen Steigerung der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Vergrößerung der Amplitude. Neurohormon C führt in starker Konzentration ebenfalls zum Herzblock, in verdünnter zu Frequenzsteigerung und Amplitudenverkleinerung.

Die Feststellungen über neurohormonale Steuerung der Herztätigkeit beziehen sich sicherlich nicht nur auf die hier erwähnten und eingehender untersuchten Objekte, sondern können vermutlich auf andere Insekten erweitert werden, wie dies u. a. die Angaben von KRIJGSMAN [81] und FLOREY [32] andeuten.

Die morphologischen und physiologischen Befunde über das Pericardialorgan zahlreicher Malacostracen deuten auf eine hormonale Steuerung der Herztätigkeit auch bei Krebsen hin [1, 2, 3]. Dieses zunächst bei *Squilla* entdeckte, dann in ähnlicher Weise aber auch bei Hummer und Leander festgestellte, unmittelbar an der Pericardwandung gelegene nervöse Organ enthält in seinen Zellen Granula-Strukturen, die als das Hormon angesprochen worden sind. Extrakte von Pericardialorganen verschiedener Decapoden und Stomatopoden verursachten Amplitudenvergrößerung und zugleich Erhöhung, in einigen Fällen auch Verminderung der Frequenz.

Einen ersten Hinweis auf das Vorkommen herzaktiver Substanzen bei Spinnentieren stellen die noch unveröffentlichten Ergebnisse [52] bei der Spinne *Coelotes atropos* dar. Hier bewirkten die Extrakte vom Cerebral- und vom Unterschlundganglion ebenfalls eine beträchtliche Frequenzsteigerung dieses Herzens, verbunden mit gleichzeitiger Vergrößerung der Amplitude. Sehr starke Konzentrationen des Nervenextraktes verursachen einen Herzblock, der durch Auswaschen mit Ringerlösung, d. h. durch Verdünnen der wirksamen Substanz gelöst wird. Dem Herzblock folgt dann Herztätigkeit mit hoher Frequenz. Bei ungleichmäßig schlagendem Herzen führen die Extrakte gleichzeitig zu einer Stabilisierung des Schlagrhythmus. Die Ergebnisse sprechen somit eindeutig auch hier für das Vorkommen herzaktiver Substanzen sowohl im Cerebralganglion als auch im Unterschlundganglion.

Der aktive Stoff des Extraktes ist thermostabil, denn Aufkochen und Einengen bis zur Trockene beeinträchtigen die Wirksamkeit nicht. Er ist sehr gut in Wasser, gut in Äthylalkohol löslich, dagegen unlöslich in Äther. Weitere papierchromatographische Trennungen in Verbindung mit biologischen Testversuchen am Spinnenherzen führten zu der Vermutung, daß in den Extrakten mehrere aktive Faktoren vorhanden sind. Die bisherigen Feststellungen erlauben zwar noch kein abschließendes Urteil. Eine Schwierigkeit liegt darin begründet, daß die wirksamen Substanzen durch die Verarbeitung offenbar nicht unverändert bleiben.

Für Mollusken liegen gleichfalls einige Hinweise für neurohormonale Steuerung der Herztätigkeit vor. Nach Untersuchungen von WELSH [111, 112, 113] wird sowohl bei Muscheln als auch bei verschiedenen Schnecken, vor allem Prosobranchiern, die Herztätigkeit durch Acetylcholin und Serotonin antagonistisch gesteuert.

Sehr eingehend wurde das Herz der Weinbergschnecke durch JULIEN

und RIPPLINGER mit Mitarbeitern [68, 69] untersucht. Dabei ließ sich zeigen, daß vom tätigen Herzen eine Substanz abgegeben wird, die als Acetylcholin anzusprechen war. Sie kann in erheblichen Mengen freigesetzt werden. Unsicherheiten über die Art dieser Substanz ergeben sich aus 2 Umständen. Sie zeigt in starken Konzentrationen keine Hemmwirkung, und ihre Aktivität wird durch Atropin nicht beeinflußt. Trotz der zahlreichen Versuche war noch keine endgültige Aussage möglich.

Eigene Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf die Frage nach dem Vorkommen von herzaktiven Substanzen aus dem Nervensystem der Meeres-



Abb. 11. Wirkung von Extrakten des Pedalnerven auf das isolierte Herz von *Aplysia*

schnecke *Aplysia*. Hier wurden durch morphologische Untersuchungen von SCHARRER [101] stark tätige neurosekretorische Zellen in den meisten Ganglien festgestellt, ohne daß bisher die Frage nach der Funktion der in diesen Ganglien gebildeten Substanzen aufgeworfen worden wäre.

Untersuchungen über die Wirkung von Nervenextrakten auf das isolierte und entsprechend der STRAUBSchen Anordnung präparierte Herz von *Aplysia* ergaben, daß sich aus Cerebral-, Visceral-, Pedal- und Buccalganglien stark stimulierende Faktoren gewinnen lassen [53]. Die aktiven Substanzen können sowohl mit Wasser als auch mittels Alkohol extrahiert werden. Sie sind weitgehendst thermostabil. Bemerkenswerter Weise finden sich auch in anderen Anteilen des Nervensystems, wie z. B. dem Pedalnerven (Abb. 11) und dem Visceralnerven wirksame Faktoren. Nach den papierchromatographischen Trennungsverfahren von Nervenextrakten ist in Verbindung mit den biologischen

Testversuchen am Herzen von *Aplysia* anzunehmen, daß mehrere Anteile vorliegen. Bei einigen handelt es sich möglicherweise um Polypeptide. Außer mehreren fördernden Faktoren ist auch mit einem hemmenden Agens zu rechnen.

Untersuchungen über die Steuerung der Herztätigkeit der Weinbergsschnecke, die mein Schüler K. MENG unternahm, erbrachten den Nachweis zweier Substanzen antagonistischer Wirkungsweise, die im Oberschlundganglion, Unterschlundganglion, (Abb. 12), Intestinalnerven und im Herzen vorkommen [87]. Der eine Faktor hemmt Amplitudenhöhe und Frequenz, der andere verstärkt beides. Auf Grund papierchromatographischer, papierelektrophoretischer und pharmakologischer Tests kann es als sicher anzusehen sein, daß die fördernde Substanz Serotonin, die hemmende Acetyl-

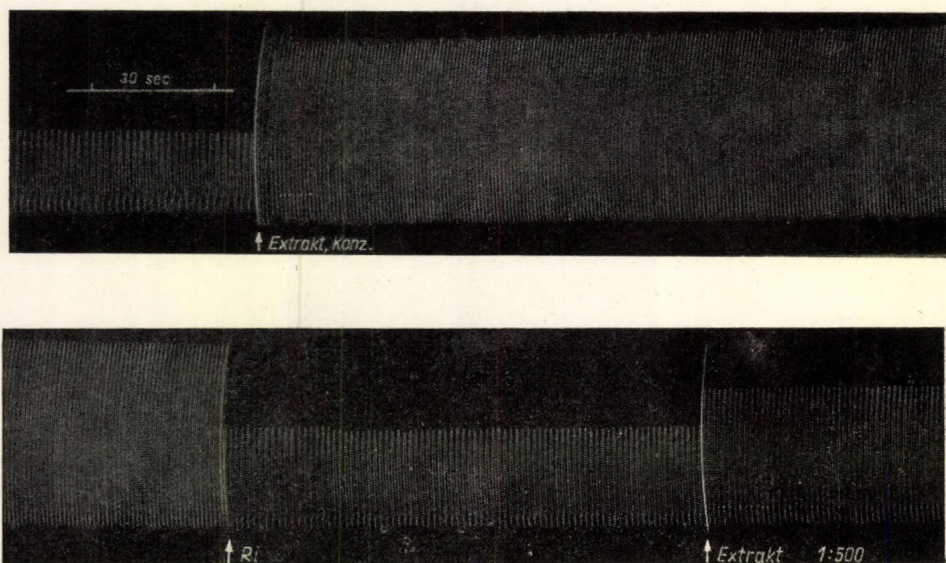


Abb. 12. Wirkungen von Oberschlundganglionextrakt der Weinbergsschnecke *Helix pomatia* verschiedener Konzentrationen auf das isolierte Schneckenherz. Verkleinerung der Amplitude nach Zugabe von »Ringerlösung« (nach MENG)

cholin ist. Dieselben Stoffe ließen sich übrigens auch aus Lungen-, Nieren-, Leber- und Fußmuskulgewebe extrahieren. Darüber hinaus deuten weitere Befunde auf das Vorkommen einer dritten Substanz in den Herz-, Nerven- und Lungenextrakten hin, bei der es sich wahrscheinlich um ein Neurohormon handelt [88]. Damit würden 3 verschiedene Faktoren die Tätigkeit des Herzens der Weinbergsschnecke regulieren.

Die verschiedenen Ergebnisse, die bisher an einzelnen Tiergruppen erzielt wurden, zeigen somit außer dem Nachweis wirksamer Faktoren im Nervensystem gleichzeitig, daß bei den untersuchten Wirbellosen die Herztätigkeit zumindest mit durch neurohormonale Faktoren gesteuert wird. Diese Feststellung verdient Beachtung, weil man hier bisher im wesentlichen mit einer nervösen, in anderen Fällen mit einer myogenen Herzanregung rechnete.

Wirkung von Neurohormonen auf den physiologischen Farbwechsel

Umfangreiche Untersuchungen über die Wirkung von Neurohormonen auf den physiologischen Farbwechsel liegen vor allem bei Krebsen vor. Diese Feststellungen gehen von den von KOLLER [73] und PERKINS [96] unabhängig voneinander gemachten Befunden aus. PERKINS an der Krabbe *Palaemonetes* und KOLLER an der Garneele *Crangon* fanden, daß der Farbwechsel durch Substanzen aus dem Blut dieser Tiere beeinflusst wird. Gleichzeitig konnten bereits beide Autoren nachweisen, daß Injektion der Extrakte von Augenstielen in dunkeladaptierte Tiere Aufhellung verursachte. Mit der Feststellung mehrerer neurosekretorischer Bezirke im Augenstiel und der Bedeutung der Sinusdrüse bahnten sich weitere wertvolle Einblicke an. Trotz der bei der Bearbeitung der Farbwechselercheinungen der Krebse bestehenden Schwierigkeit, die in erster Linie in dem Vorkommen von monochromatischen und polychromatischen Farbzellen begründet liegt, lassen sich heute wohl 4 Faktoren angeben, die auf verschiedene Farbzellen einwirken. Sie entstammen entweder der Sinusdrüse oder den Postkommissurorganen bzw. — wie im Falle der sog. A-Substanz — beiden Organen. Eine eingehendere Besprechung der z. T. recht komplizierten Verhältnisse ist an dieser Stelle unmöglich. Eine neuere Zusammenfassung gab BROWN, jr. [11] in »The action of Hormones in plants and invertebrates«. Von Insekten sind vor allem 2 Objekte hinsichtlich des physiologischen Farbwechsels experimentell bearbeitet worden. Wie schon auf Grund früherer Untersuchungen als wahrscheinlich angenommen, erfolgt Ausbreitung bzw. Kontraktion der Melanophoren auf den Tracheenblasen der Mückenlarve *Corethra* auch durch hormonale Einflüsse [80, 58, 24].

Die hormonale Steuerung der Expansion der Melanophoren läßt sich recht eindrucksvoll ebenfalls wieder nach Reizung eines Ganglions erweisen, wobei durch gleichzeitiges Abschnüren die Ausbreitung des freigesetzten Hormons auf dem Wege über das Blut unterbunden werden kann [43] (Abb. 13). Auch Extrakte des Nervensystems wirken nach Injektion in die Larve expandierend auf die Melanophoren. Es konnte darüber hinaus festgestellt werden, daß die beiden aus dem Nervensystem von *Periplaneta* und auch von *Dixippus* auf papierchromatischem Wege getrennten Neurohormone C und D eine antagonistische Wirkung auf die Melanophoren ausüben: Neurohormon C verursacht Expansion und damit Verdunklung, während umgekehrt Neurohormon D Kontraktion der Pigmentzellen und somit Aufhellung bewirkt.

Ganz ähnlich ist die Wirkung der beiden Neurohormone auf den physiologischen Farbwechsel der Stabheuschrecke *Dixippus*. Hier war ebenfalls schon vor allem durch frühere Untersuchungen von GIERSBERG [54]; ATZLER [6] und DUPONT—RAABE [25] mittels Schnürung, Injektion und Implantation der Einfluß von Hormonen erwiesen worden. Noch besser als am ganzen Tier läßt sich dies an isolierter Hypodermis in vitro demonstrieren [48]. Dabei zeigt sich besonders schön der antagonistische Einfluß der beiden Neurohormone C und D. Außerdem ließ sich darüber hinaus für Neurohormon D ein von der Konzentration abhängiger Effekt beobachten. Die konzentrierte Form des Neurohormons D bewirkt Aufhellung, die verdünnte dagegen Verdunklung.

Zur chemischen Charakteristik neurohormonaler Faktoren

Über die chemische Natur von Neurohormonen bei Wirbellosen lassen sich heute noch keine genauen Angaben machen, wenn man von den Fest-

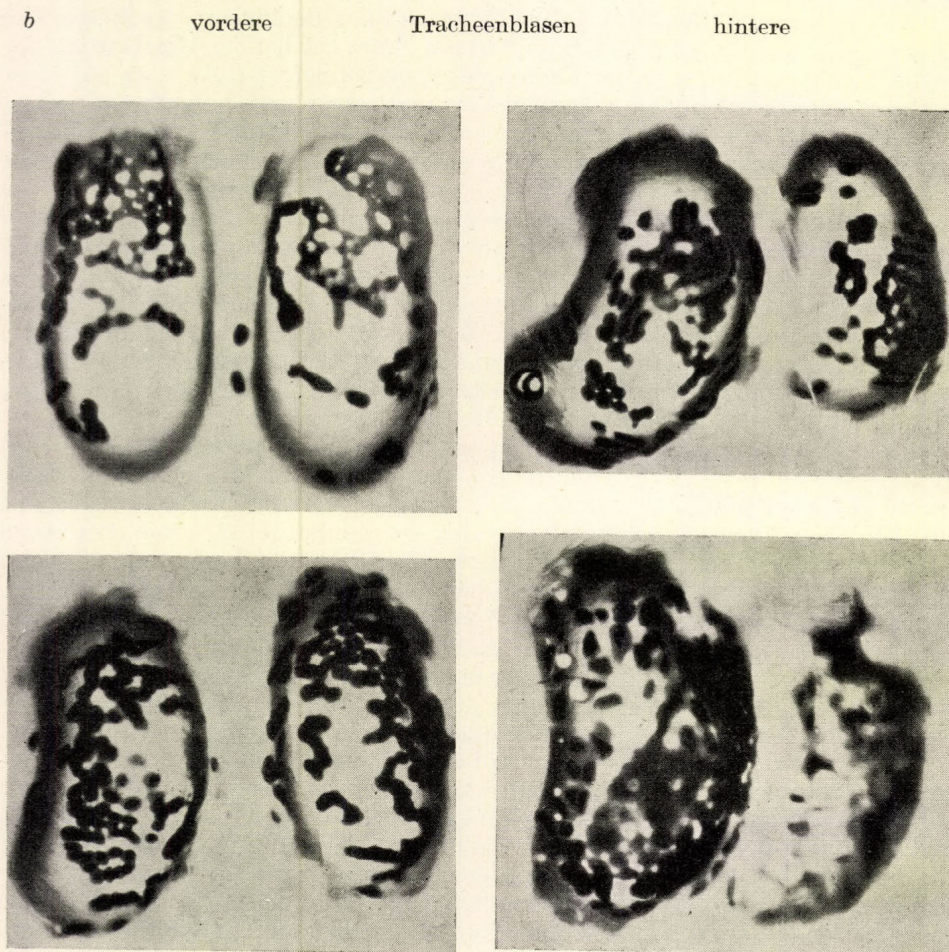
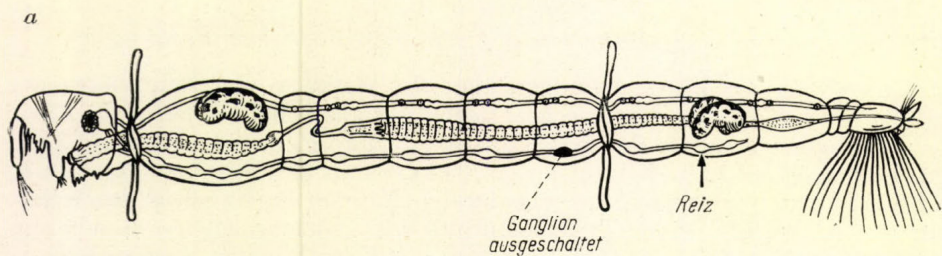


Abb. 13. Expansion der Melanophoren nach experimenteller Reizung eines Abdominalganglions: *a* Versuchsausführung: Das Tier wurde vor der Reizung zwischen 5. und 6. Abdominalsegment abgebunden, das Bauchmark wurde im 5. Abdominalsegment unterbrochen. Reizung erfolgte am 7. Abdominalganglion
b — Verhalten der Melanophoren an den vorderen und hinteren Tracheenblasen vor der Reizung (obere Reihe) und 2 Stunden nach Reizung (untere Reihe). Die Expansion der Melanophoren vollzieht sich auf den hinteren Tracheenblasen

stellungen über das Vorkommen von Acetylcholin, Serotonin und ähnlichen Substanzen absieht. Acetylcholin ist durch verschiedene Autoren im Nervensystem der Insekten ebenso wie auch der Mollusken in teilweise recht erheblichen Mengen nachgewiesen worden. Bei verschiedenen Insekten wurden außerdem auch Adrenalin, Noradrenalin und Dopamine festgestellt [90]. Das bei einer Reihe von Muscheln und Gastropoden von WELSH untersuchte Serotonin wird ebenfalls als Neurohormon bezeichnet.

Einige Untersuchungen, hormonale Faktoren mittels Papierchromatographie und Papierelektrophorese aus dem Nervensystem von Arthropoden zu trennen, verdienen in Verbindung mit den eigenen Befunden besondere Beachtung. Aus der Sinusdrüse und dem Postkommissurorgan von *Leander* sowie aus den Corpora cardiaca und dem Gehirn von *Dixippus* isolierten KNOWLES, CARLISLE und DUPONT—RAABE [71] insgesamt 3 Faktoren, deren Wirkung am physiologischen Farbwechsel dieser beiden Objekte getestet werden konnte. In ähnlicher Weise trennten neuerdings KOLLER und KUHNEN [78] aus Extrakten des Augenstiels vom Flußkrebis mehrere Faktoren, die eine Steigerung des physiologischen Farbwechsels bewirkten. Von besonderem Interesse sind weiterhin die Ergebnisse, die L'HELIAS mit Extrakten von Gehirn, Corpora cardiaca und Corpora allata einiger Insekten erzielen konnte.

Auf Grund der eigenen Befunde über die verschiedenartigen Wirkungen der beiden aus dem Nervensystem von *Periplaneta* und *Dixippus* getrennten Neurohormone C und D war es naheliegend, weitere Untersuchungen zu ihrer Charakterisierung anzustellen. Diese Arbeiten wurden in Zusammenarbeit mit Herrn. Dr. FISCHER (Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena) durchgeführt, wobei von dieser Seite die chemischen Arbeiten, von unserer Seite die biologischen Tests vorgenommen wurden. Bei der chemischen Untersuchung hat sich noch Herr KOCH sehr verdient gemacht.

Aus verschiedenen Vorversuchen mit FeCl_3 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ — Jod-Alkohol ergab sich, daß hier wohl kein adrenalinartiger Körper vorliegt. Extraktion in Alkohol-Eisessig, anschließendes Einengen und mehrfaches Extrahieren und Filtrieren führten zur Gewinnung oktaedrischer Kristalle, die einen sehr hohen Schmelzpunkt zeigten. Auf Grund papierchromatographischer und biologischer Tests ist anzunehmen, daß es sich um Neurohormon D handelt [51].

Nachdem ein geeignetes Lösungsmittel zur sauberen Trennung der beiden Neurohormone gefunden worden war, ließ sich mit einer eigens ausgearbeiteten Methode der Masspapierchromatographie aus der Wasserfraktion des Nervenextraktes sowohl Neurohormon C als auch Neurohormon D kristallin darstellen. Auf Grund des Verhaltens in der Elektrophorese, bei der Neurohormon C bei pH-2 kationisch wandert, läßt sich schließen, daß dieses Neurohormon basisch, Neurohormon D dagegen sauer reagiert. Verschiedene biologische Tests, wie der Farbwechseltest an der Hypodermis von *Dixippus* in vitro, der Herztest bei *Corethra* und *Periplaneta* sprechen dafür, daß es sich hier um die rein dargestellten Wirkungsfaktoren aus dem Nervensystem handelt.

Allgemeine Schlußfolgerungen

Ogleich die morphologischen und physiologischen Befunde über die Neurosekretion noch weite Lücken und Unsicherheiten aufweisen, lassen sich wohl dennoch aus den bisherigen Feststellungen einige Betrachtungen grundsätzlicher Art ableiten.

Der Vergleich der bisherigen Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen der neurosekretorischen Phänomene in den einzelnen Tiergruppen zeigt, daß offenbar in allen Tierstämmen, die über ein zentralisiertes Nervensystem verfügen, auch sekretorisch tätige Nervenzellen vorkommen. Bei Coelenteraten sind sie bisher allerdings noch in keinem Falle beobachtet worden. Für die Plathelminthen liegt zwar auch erst eine Beobachtung bei dem Polycladen *Leptoplana* [109] vor. Es konnten aber inzwischen in einer noch laufenden Untersuchung meines Schülers UHDE bei *Dendrocoelum lacteum* im peripheren Nervennetz ebenfalls Sekretionstätigkeit und Sekrettransport in Axonen festgestellt werden. Damit ist die Frage nach dem Vorkommen neurosekretorischer Zellen im diffusen Nervennetz, wie es für Schwämme [94] und vor allem für Coelenteraten typisch ist, sehr akut. Schon jetzt erscheint aber die Feststellung völlig berechtigt, daß die Neurosekretion ein im ganzen Tierreich verbreitetes Phänomen darstellt. Diese Einsicht führt zwangsläufig zu weiteren Konsequenzen, die einerseits eine grundsätzliche Einschätzung des Hormonsystems und andererseits der Grundvorgänge des Nervensystems betreffen.

Das Auftreten neurosekretorischer Zellen schon bei niederen Tieren läßt zugleich auf ihre frühe phylogenetische Entstehung schließen. Dies erscheint zugleich als ein Hinweis dafür, daß den in den Zellen gebildeten Sekreten allgemein bedeutsame Funktion zukommen dürfte.

Der Aufgabe des Nervensystems als einem Koordinationsorgan entsprechend, ist auch für die Substanzen der neurosekretorischen Zellen von vornherein eine regulatorische Funktion anzunehmen. Sie würde sich hier als hormonale Regulation abspielen. Dabei erscheint es für die grundsätzliche Abgrenzung dieser Verhältnisse von zweitrangiger Bedeutung, ob es sich bei den Granula der Sekret-Nervenzellen direkt um den hormonalen Faktor oder nur um eine Trägersubstanz des eigentlichen aktiven Prinzips oder aber um eine inaktive Vorstufe handelt. Das frühzeitige Auftreten neurosekretorischer Zellen im Tierreich wie überhaupt ihr Vorkommen bei den einzelnen Stämmen wirbelloser Tiere weist auf den primären Charakter dieser Art hormonaler Regulation hin. Die im Nervensystem anzutreffenden neurosekretorischen Zellen stellen hormonale Produktionsstätten dar, ehe Ansätze anderer Art hormonaler Regulation festzustellen sind. Das bedeutet, daß die Erscheinung der Neurokrinie als die ursprüngliche Form hormonaler Regulation zu betrachten ist. Andere Formen, wie z. B. auch die bei den Wirbeltieren müssen demnach als Erscheinungen sekundärer Natur gewertet werden.

Durch diese Überlegungen ergeben sich zugleich ganz andersartige Vorstellungen zur Frage und zur Beurteilung der Hormone bei wirbellosen Tieren. Wie zahlreiche Arbeiten früherer Zeit, aber auch Zusammenfassungen und Übersichten von Ergebnissen auf diesem Gebiet in jüngster Zeit lehren, geht die Beurteilung im wesentlichen von den Verhältnissen des Hormonsystems der Wirbeltiere aus. Den eingehenden Kastrationsexperimenten an Insekten [86, 79, 98] lag die Konzeption von der Bedeutung der Sexualhormone der Wirbeltiere für die Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale zugrunde. Bei dem für zahlreiche Insekten typischen Sexualdimorphismus war daher der Gedanke an eine den Wirbeltieren ähnliche Regulationsweise dieser Erscheinungen naheliegend, sofern die Verhältnisse als Primärererscheinung angesehen und auf die der wirbellosen Tiere übertragen werden. Ähnlich verhält es sich mit der Vorstellung gonadotroper Hormone bei

Wirbellosen, die ohne Zweifel von den für Wirbeltiere erkannten Verhältnissen zunächst gelenkt waren. Schließlich deuten auch die verschiedenen Versuche, eine Einteilung der hormonalen Erscheinungen bei wirbellosen Tieren vorzunehmen, bisher in jedem Falle an, daß den Autoren das für die Wirbeltiere gültige Prinzip vorgeschwebt haben mag. Wie wir gesehen haben, verhält es sich aber gerade umgekehrt insofern, als die hormonalen Verhältnisse der Wirbeltiere in ihrer Gesamtheit nicht als ursprüngliche Form anzusehen sind. Aus der erläuterten Betrachtungsweise heraus ist es jedoch möglich, die neurosekretorischen Verhältnisse der Wirbeltiere im Vergleich mit denen im übrigen Tierreich einzuordnen.

Es ergibt sich somit, daß das Hormonsystem der wirbellosen Tiere zunächst primär mit den neurosekretorischen Phänomenen identifiziert werden kann. Obgleich sich bisher in den am besten untersuchten Tiergruppen unter den Wirbellosen, speziell Insekten und Krebsen, das Hauptaugenmerk auf sekretorische Nervenzellen im Cerebralganglion richtete, und andere Teile des Zentralnervensystems demgegenüber meist unberücksichtigt blieben, wurden vor allem in einer Anzahl neuerer Untersuchungen neurosekretorische Zellen auch in anderen Bezirken des Zentralnervensystems beobachtet. Aber auch heute noch trifft man nicht selten auf Veröffentlichungen, in denen z. T. verschiedenartige Zelltypen im Cerebralganglion beschrieben, die anderen Teile des Zentralnervensystems aber überhaupt nicht beachtet werden. Diese Einseitigkeit erscheint unverständlich und, wie sich in zahlreichen Fällen inzwischen auch gezeigt hat, völlig ungerechtfertigt.

Ein besonderes Charakteristikum der neurosekretorischen Verhältnisse der Arthropoden stellen die dem Gehirn oder bestimmten Gehirnteilen angeschlossenen Anhangsdrüsen dar. Hierbei scheint es sich um Speicherorgane zu handeln. Insekten und Krebse wurden vor allem daraufhin untersucht. Bei den Insekten lassen sich von den neurosekretorischen Zellen der Pars intercerebralis des Protocerebrums Sekretbahnen in die Nervi corporis cardiaci über die Corpora cardiaca zu den Corpora allata verfolgen. Neben verschiedenen anderen Befunden deutet vor allem die Tatsache auf Speichertätigkeit der Anhangsdrüsen hin, daß sich nach Durchtrennung des Nervus cardiacus bei der Schabe *Leucophaea* [103] proximal der Durchtrennungsstelle eine Anreicherung, distal dagegen eine Verarmung an Sekret zeigte. Dies wird als eine Unterbindung des sonst vorhandenen Sekretstroms angesehen (s. auch [108]).

In Analogie zu diesen Verhältnissen läßt sich das neurosekretorische System der Decapoden verstehen. Im Augienstiel findet sich hier die Sinusdrüse, die Sekrete von neurosekretorischen Zellen des Gehirns und vielleicht auch anderen Gruppen im Augienstiel speichert. Mit dem Postkommissurorgan und dem Pericardialorgan besitzen die Decapoden weitere Speicherorte, von denen der erste wohl vor allem von Zellgruppen des Gehirns, das Pericardialorgan in entsprechender Weise vom Bauchmark versorgt werden.

Es ist sehr bemerkenswert, daß auch in den anderen Klassen der Arthropoden ähnliche Speicherorgane vorkommen, wie es offensichtlich die Cerebraldrüsen der Myriopoden und die Schneiderschen Organe der Spinnen sind. Allerdings fehlen uns hierfür noch genauere Kenntnisse, wie sie immerhin für Insekten und Krebse vorliegen.

Auf die beachtenswerte Parallele zwischen dem Komplex Gehirn-Corpora cardiaca-Corpora allata der Insekten und dem System Gehirn-Sinusdrüse bei

Decapoden mit dem Hypothalamus-Hypophyse-System der Wirbeltiere ist schon vor längerer Zeit von verschiedenen Autoren hingewiesen worden [60, 105, 7]. Die Befunde bei anderen Arthropoden lassen den Gedanken aufkommen, daß von einer Analogie hinsichtlich des Systems Gehirn-Gehirnanhangsdrüsen zwischen Wirbeltieren und Arthropoden gesprochen werden könnte.

Geht man von der erwähnten Feststellung aus, daß Neurosekretion im Tierreich eine ursprüngliche Form hormonaler Regulation bedeutet, so gewinnt man eine allgemeinere Einschätzung sowohl der neurosekretorischen Verhältnisse der Wirbeltiere als auch der auffälligen, aber bisher unverständlichen Analogie zwischen den Wirbeltieren und den Arthropoden.

Für alle Klassen der Wirbeltiere besteht grundsätzliche Einheitlichkeit in dem Hypothalamus-Hypophyse-System. Dennoch aber finden sich Unterschiede im Vorkommen neurosekretorischer Elemente in anderen Bezirken des Zentralnervensystems. Darauf kann hier nur ganz kurz hingewiesen werden. Sicherlich sind unsere Kenntnisse hierbei noch unvollkommen. Bei Amphibien und Teleostiern treten außer den neurosekretorischen Kernen im Diencephalon auch noch entsprechende Bezirke im Mittelhirn auf. Ältere und neuere Befunde weisen überdies auf das Vorkommen von neurosekretorischer Tätigkeit im Rückenmark bei Fischen hin. So stellen die im Rückenmark von Haien beschriebenen Riesenzellen, die stark mit Sekretgranula angefüllt sein können, die ersten Hinweise für Neurosekretion überhaupt dar [106]. Neuerdings wurde die im kaudalen Ende des Rückenmarks einiger Teleostier schon lange bekannte knotenförmige Anschwellung als neurosekretorisches System erkannt [30] und mit der Bezeichnung *Neurophysis spinalis caudalis* belegt [100]. Die bisherigen Befunde lassen somit erkennen, daß das neurosekretorische System der Wirbeltiere nicht allein auf den Hypothalamus-Hypophyse-Komplex beschränkt ist, obgleich dieser Bezirk in den höheren Klassen besonders hervortritt. Dagegen werden in den niederen Klassen auch im Rückenmark sekretorisch tätige Zellen angetroffen. Damit erweitert sich die Analogie der neurosekretorischen Verhältnisse zwischen den Arthropoden und den Wirbeltieren, denn neuere Untersuchungen bei verschiedenen Arthropoden zeigen immer deutlicher, daß auch dort nicht nur im Gehirn, sondern in den Ganglien des Bauchmarks neurosekretorische Zellen auftreten.

Wertvoll für den Vergleich mit den Verhältnissen bei Wirbeltieren erscheinen in dieser Beziehung die erst kürzlich veröffentlichten Befunde über mögliche neurosekretorische Zellen im Zentralnervensystem von *Branchiostoma* [95]. Darnach enthalten die großen dorsalen Zellen (sog. Joseph-Zellen), die Zellen des vorderen Pigmentflekes und des Infundibularorgans mit Chromalaun-haematosylin färbbare Granula. Außerdem wurden in den Fasern der Kolossalzellen Sekretgranula festgestellt, zwar bedürfen diese ersten Angaben noch einer vertieften Untersuchung. Ohne Zweifel ist damit aber die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt worden, daß auch bei dem einfachsten Chordaten, bei dem kein Gehirn ausgebildet, sondern das Zentralnervensystem mit dem Rückenmarkstrang identisch ist, neurosekretorische Vorgänge auftreten. Die Parallele zu den schon länger bekannten Befunden im Rückenmark der Haie erscheint natürlich sehr naheliegend.

Es ergibt sich also, daß das neurosekretorische System der Chordaten in seiner ursprünglichen Ausdehnung sich auf alle Bezirke des Zentralnervensystems erstreckt, d. h. Gehirn und Rückenmark. Die in den einzelnen Klassen der Wirbeltiere jetzt angetroffenen Verhältnisse führen zu der Vermutung, daß

sich mit der phylogenetischen Entwicklung der Wirbeltierklassen eine Reduktion vollzogen haben muß. Sie dürfte sicherlich mit der den Wirbeltieren eigenen Entwicklung eines besonderen, ausgedehnten Hormonsystems in Verbindung zu bringen sein, bei dem das Adrenalsystem seine ursprüngliche Beziehung zum Nervensystem erkennen läßt.

Die vergleichende Betrachtung der neurosekretorischen Verhältnisse innerhalb der Chordaten, ebenso auch wie der Vergleich mit den Evertebraten, insbesondere den Arthropoden, führt somit zu der Auffassung, daß das neurosekretorische Zwischenhirn-Hypophyse-System der höheren Wirbeltiere als ein erhalten gebliebener Bezirk eines ehemals viel ausgedehnteren Systems anzusehen ist. Damit erscheint aber auch die Analogie des Hypothalamus-Hypophyse-Systems der Wirbeltiere mit dem Gehirn-Anhangsdrüsen-Komplex bei Arthropoden in einem ganz anderen Licht verständlich. Die bei den Arthropoden bedeutungsvolle Form hormonaler Regulation ist bei den höheren Wirbeltieren bis auf diesen Bezirk zurückgedrängt.

Der Vergleich der neurosekretorischen Verhältnisse vor allem bei wirbellosen Tieren und hier wiederum insbesondere bei den niederen Formen läßt schließlich die Frage nach der Beziehung zwischen der Ganglionzelle im klassischen Sinne und der neurosekretorischen Zelle aufwerfen. Anders formuliert könnte auch die Frage nach der Ableitung der neurosekretorischen Zellen gestellt werden.

Dieses Problem wurde bereits von HANSTRÖM [61] und CLARK [12, 18] an Hand einiger Befunde erörtert. Während HANSTRÖM von der Feststellung ausgeht, daß die neurosekretorischen Zellen grundsätzlich die wesentlichen Züge typischer Neurone aufweisen, möchte CLARK diese Zellen als primär sekretorisch tätig bewerten, die erst sekundär ihre enge Beziehung zum Zentralnervensystem erlangten. Hierfür werden die Verhältnisse der Schleimzellen im Prostomium bei *Nepidae* und *Nereidae* mit ihrer Tendenz, aus dem Epithel ins Unterschlundganglion auszuwandern, angeführt. Nach CLARK [18] lassen sich als weitere Parallelen dazu die morphologischen Verhältnisse des Cerebralsorgans der Nemertinen und des Frontalorgans vergleichend zwischen Phyllopoden-Copepoden auf der einen Seite und den Malacostracen mit dem X-Organ auf der anderen Seite zählen.

Allerdings kann man auch Argumente für eine andere Deutungsweise in der Ableitung der neurosekretorischen Elemente beibringen. HANSTRÖM [61] versuchte bereits aus den verschiedenen Typen neurosekretorischer Zellen auf ihre Entwicklungslinie hinzuweisen, indem er »konventionelle« Neurone, Neurone in ihrer sonstigen Ausprägung jedoch mit Granula, neurosekretorische Zellen mit Sekretbahnen im Axon und schließlich entsprechende neurosekretorische Zellen ohne Dendriten unterschied. Für die Deutungsversuche wurden bisher in erster Linie die Polychaeten herangezogen, wobei CLARK [18] die Auffassung vertritt, daß sie den niedersten Tierstamm darstellen, in dem neurosekretorische Zellen nachgewiesen seien. Wir wissen jedoch sowohl aus einem früheren Befund [109], als auch durch neuere Ergebnisse (UHDE, noch unveröffentlicht), daß auch bereits bei Plathelminthen Neurosekretion auftritt. Außerdem zeigen unter den Anneliden die Befunde bei *Nais* nicht nur noch eine enge Verbindung zwischen Hypodermis und Bauchmark, sondern auch Sekretbahnen, die von neurosekretorischen Zellen des Bauchmarks nach der Hypodermis verlaufen.

Die Entstehung des Nervensystems aus dem Ektoderm läßt sich bei

Anneliden besonders gut in vielfältiger Abstufung verfolgen. Dabei ist immer wieder festzustellen, daß die Nervelemente von »normalen« Ektodermzellen sich ableiten. Die Bildung von Drüsenzellen aus dem Ektoderm ist andererseits offenbar als eine Spezialisierung von zunächst unspezialisierten Ektodermzellen aufzufassen. Damit in Übereinstimmung wären die neurosekretorischen Zellen gleichfalls als eine spezialisierte Form der ursprünglich aus der Ektodermzelle differenzierten Nervenzelle aufzufassen. Bei den neurosekretorischen Zellen kommt die Fähigkeit zu sekretorischer Leistung ebenso sekundär zur Auswirkung, wie dies bei der Entstehung von Drüsenzellen aus der Epithelzelle geschieht. Demnach mußte die neurosekretorische Zelle als eine Sekundärercheinung in der Kette Ektodermzelle-Nervenzelle-sekretorisch tätige Nervenzelle aufzufassen sein (Abb. 14). Diese Vorstellung stimmt auch damit überein,

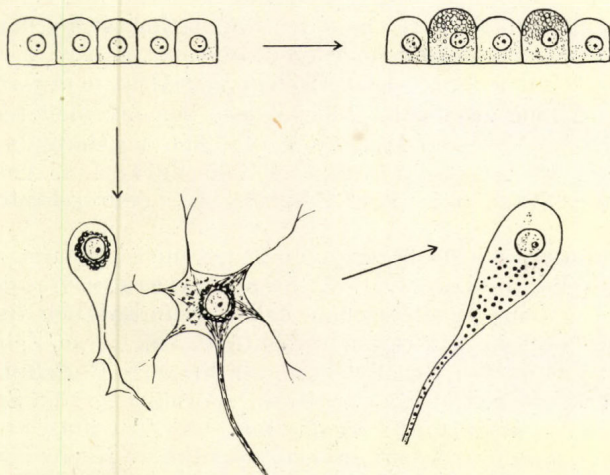


Abb. 14. Schematische Übersicht der Beziehungen Epithelzelle-Drüsenzelle und Epithelzelle-Ganglionzelle-neurosekretorische Zelle

daß mit der Neurosekretion eine weitere korrelative Möglichkeit in Erscheinung tritt, die sich erst bei höheren Formen zu einem selbständigen und vielseitigen hormonalen System entfaltet. Das Nervensystem tritt dagegen bei allen Tierstämmen als wesentliches primäres Regulations- und Korrelationssystem auf.

Gewiß bleiben in einem solchen umfassenden Deutungsversuch im einzelnen noch viele Fragen offen. Sie dürften aber sicherlich mit anregen, in zukünftigen Einzeluntersuchungen über die neurosekretorischen Phänomene, sei es bei Wirbeltieren oder bei Wirbellosen, die hier diskutierten Probleme über ursprüngliche grundsätzliche Beziehungen zwischen nervöser und hormonaler Regulation und Koordination mehr noch als bisher zu beachten.

LITERATUR

1. ALEXANDROVICZ, J. S. (1952) Notes on the nervous system in the Stomatopoda. I. The system of median connectives. *Pubbl. Staz. zool. Napoli*, **23**, 201—214.
2. ALEXANDROWICZ, J. S. (1953) Nervous organs in the pericardial cavity of the decapod Crustacea. *Journ. Marine Biol. Ass.*, **31**, 563—580.

3. ALEXANDROWICZ, J. S., CARLISLE, D. B. (1953) Some experiments on the function of the pericardial organs in Crustacea. *Journ. Marine Biol. Ass.*, **32**, 175—192.
4. ALTMANN, G. (1956), Hormonale Steuerung des Wasserhaushaltes der Honigbiene. *Zool. Anz. Suppl.*, **19**, 107—112.
5. ALTMANN, G. (1958), Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Honigbiene. *Ann. Univers. Saraviensis, Naturw.-Scientia*, **7**, 1—38.
6. ATZLER, M. (1930) Untersuchungen über den morphologischen und physiologischen Farbwechsel von *Dixippus (Carausius) morosus*. *Z. vergl. Physiol.*, **13**, 505—533.
7. BARGMANN, W. (1954) Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Berlin—Göttingen—Heidelberg.
8. BLISS, D. E. (1951) Metabolic effect of the sinus gland or eyestalk removal in the land crab *Gecarcinus lateralis*. *Anat. Rec.*, **111**, 502.
9. BLISS, D. E., WELSH J. H. (1952) The neurosecretory system of brachyuran Crustacea. *Biol. Bull.*, **103**, 157—169.
10. BRANDENBURG, J. (1956), Neurosekretorische Zellen des Regenwurmes. *Naturwiss.*, **43**, 453.
11. BROWN, JR. FR. A. (1952), Hormones in Crustaceans. In THIMANN, K. V. The action of hormones in plants and invertebrates. 171—214, New York.
12. CAMERON, M. L. (1953) Secretion of an orthodiphenol in the corpus cardiacum of the insect. *Nature*, **172**, 349—350.
13. CARLISLE, D. B. (1953) Studies on *Lysmata seticaudata* RISSO (Crustacea Decapoda). IV. On the site of origin of the moult-accelerating principle—experimental evidence. *Pubbl. Staz. zool. Napoli*, **24**, 285—292.
14. CARLISLE, D. B. (1953) Studies on *Lysmata seticaudata* RISSO (Crustacea Decapoda). VI. Notes on the structure of the neurosecretory system of the eyestalk. *Pubbl. Staz. zool. Napoli*, **24**, 435—447.
15. CARLISLE, D. B., DOHRN, P. F. R. (1952) Sulla presenza di un ormone d'accrescimento in un crostaceo decapode, la *Lysmata seticaudata* RISSO. *Ric. sci., Torino*, **23**, 95—100.
16. CARLISLE, D. B., KNOWLES, FR. (1959), Endocrine control in Crustaceans. Cambridge.
17. CLARK, R. B. (1956) On the origin of neurosecretory cells. *Ann. Sci. Nat., Zool.*, **18**, 199—207.
18. CLARK, R. B. (1956) On the transformation of neurosecretory cells into ordinary cells. *Kungl. Fysiogr. Sällskapets i Lund Förhandlingar*, **26**, (7) 1—8.
19. CLARK, R. B. (1959) The neurosecretory system of the supra-oesophageal ganglion of *Nephtys* (Annelida: Polychaeta). *Zool. Jahrb. Allg. Zool. u. Physiol.*, **68**, 395—424.
20. DEFRETIN, R. (1955) Recherches cytologiques et histochimiques sur le système nerveux des néridiens. La neurosécrétion des polyosides et ses rapports avec l'apitoquie. *Arch. Zool. exp. gen.*, **92**, 73—140.
21. DEFRETIN, R. (1956) The neurosecretion of polyosides and their relationship with „epitoquie” in Nereidians. *Ann. Sci. Nat., Zool.*, **18**, 209—222.
22. DEUSE—ZIMMERMANN, R. (1960) Vergleichende Untersuchungen der neurosekretorischen Verhältnisse bei Vertretern der Enchytracidae, Tubificidae und Naididae. (Im Druck.)
23. DRACH, P. (1944) Étude préliminaire sur le cycle d'intermue et son conditionnement hormonal chez *Leander serratus* (PENNANT). *Biol. Bull.*, **78**, 40—62.
24. DUPONT-RAABE, M. (1949) Réactions humorales des chromatophores de la Larve de *Corethre*. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **228**, 130—132.
25. DUPONT-RAABE, M. (1951) Étude expérimentale de l'adaptation chromatique chez le phasme, *Carausius morosus*. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **232**, 886—888.
26. DUPONT-RAABE, M. (1957) Les mécanismes de l'adaptation chromatique chez les insectes. *Arch. Zool. Exper. Gén.*, **95**, 61—293.
27. DURAND, J. B. (1956) Neurosecretory cell types and their secretory activity in the crayfish. *Biol. Bull.*, **111**, 62—76.
28. ECHALIER, G. (1954) Recherches expérimentales sur le rôle de «l'organe Y» dans la mue de *Carcinus maenas* (L.). Crustacés décapodes. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **238**, 523—525.
29. ECHALIER, G. (1955) Rôle de l'organe Y dans la déterminisme de la mue de *Carcinides* (*Carcinus*) *maenas* L. (Crustacés décapodes). Expériences d'implantation. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **240**, 1581—1583.
30. ENAMI, M. (1955) Studies in neurosecretion. II. Caudal neurosecretory system in the eel (*Anguilla japonica*). *Gumma Journ. med. Sci.*, **4**, 23—36.
31. ENAMI, M. (1951) The sources and activities of two chromatophorotropic hormones in

- crabs of the genus *Sesarma*. II. Histology of incretory elements. *Biol. Bull.*, **101**, 241—258.
32. FLOREY, E. (1952) Neurohormone und ihre Funktion bei Arthropoden. *Zool. Anz. Suppl.*, **16**, 199—206.
 33. GABE, M. (1952) Sur l'emplacement et les connexions des cellules neurosécrétrices dans les ganglions cérébroïdes de quelques Chilopodes. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **235**, 1430—1432.
 34. GABE, M. (1953) Particularités morphologiques des cellules neuro-sécrétrices chez quelques Prosobranches monotocardes. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **236**, 323—325.
 35. GABE, M. (1953) Sur l'existence, chez quelques Crustacés Malacostracés, d'un organe comparable à la glande de la mue des Insectes. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **237**, 1111—1113.
 36. GABE, M. (1954) La neurosécrétion chez les Invertébrés. *Ann. biol.*, **30**, 6.
 37. GABE, M. (1956) Histologie comparée de la glande de mue (Organe Y) des Crustacés malacostracés. *Ann. Sci. nat., Zool.*, **18**, 145—152.
 38. GABE, M. (1956) Contribution à l'histologie de la neuro-sécrétion chez les chilopodes. BERTIL HANSTRÖM *Zoological Papers*, 163—183.
 39. GERSCH, M. (1952) Experimentelle Untersuchungen über den Verdauungstraktus der Larve von *Chaoborus* (*Corethra*). *Z. vergl. Physiol.*, **34**, 346—369.
 40. GERSCH, M. (1955) Untersuchungen über Auslösung und Steuerung der Darmbewegungen bei der Larve von *Chaoborus* (*Corethra*). *Biol. Zbl.*, **74**, 603—628.
 41. GERSCH, M. (1955) Ergebnisse und Probleme der Verdauungsphysiologie der wirbellosen Tiere. *Experientia*, **11**, 413—416.
 42. GERSCH, M. (1956) Steuerung der Darmperistaltik bei der *Corethralarve*. Hochschul-film des ZfL, Berlin, T—HF 182.
 43. GERSCH, M. (1956) Untersuchungen zur Frage der hormonalen Beeinflussung der Melanophoren bei der *Corethralarve*. *Z. vergl. Physiol.*, **39**, 190—208.
 44. GERSCH, M. (1957) Das Hormonsystem der Insekten. *Forsch. u. Fortschr.*, **31**, 9—15.
 45. GERSCH, M. (1957) Wesen und Wirkungsweise von Neurohormonen im Tierreich. *Naturwiss.*, **44**, 525—532.
 46. GERSCH, M. (1958) Neurohormonale Wirkungsmechanismen bei wirbellosen Tieren. Forschungsfilm ZfL, Berlin.
 47. GERSCH, M. (1958) Neurohormonale Beeinflussung der Herztätigkeit bei der Larve von *Corethra*. *Journ. Insect Physiology*, **2**, 281—297.
 48. GERSCH, M., MOTHES, G. (1956) Neurohormonaler Wirkungsantagonismus beim Farbwechsel von *Dixippus morosus*. *Naturwiss.*, **43**, 542.
 49. GERSCH, M., SCHEFFEL, H. (1958) Sekretorisch tätige Zellen im Nervensystem von *Ascaris*. *Naturwiss.*, **45**, 345—346.
 50. GERSCH, M., UNGER, H. (1957) Nachweis von Neurohormonen aus dem Nervensystem von *Dixippus morosus* mit Hilfe papierchromatographischer Trennung. *Naturwiss.*, **44**, 117.
 51. GERSCH, M., UNGER, H., FISCHER, F. (1957) Die Isolierung eines Neurohormons aus dem Nervensystem von *Periplaneta americana* und einige biologische Testverfahren. *Wissensch. Z. d. Friedrich Schiller-Universität Jena, Math.-nat. Reihe*, **6**, (3/4).
 52. GERSCH, M., ALTHAUS, B. (1959) Über herzanregende Faktoren aus dem Nervensystem von Spinnen. *Monatsber. der DAW Berlin*, **1**, 376—379.
 53. GERSCH, M., DEUSER, R. (1960) Über herzkaktive Faktoren aus dem Nervensystem von *Aplysia*. *Zool. Jahrb. Allg. Zool. u. Physiol.*, **68**, 519—534.
 54. GIERBERG, H. (1928) Über den morphologischen und physiologischen Farbwechsel der Stabheuschrecke *Dixippus morosus*. *Z. vergl. Physiol.*, **7**, 657—695.
 55. GLASER, R. Histologische Untersuchungen über das neurosekretorische System bei *Polydesmus testaceus* Ltz. (Diplopoda). Diplomarbeit (unveröffentlicht).
 56. GORF, A. Neurosekretorische Erscheinungen bei *Vivipara vivipara* L. (Im Druck).
 57. GUYSLMAN, J. B. (1953) An analysis of the molting process in the fiddler crab, *Uca pugnator*. *Biol. Bull.*, **104**, 115—137.
 58. HADORN, E., FRIZZI, G. (1949) Experimentelle Untersuchungen zur Melanophorenreaktion von *Corethra*. *Rev. Suisse de Zoologie*, **56**, 306—316.
 59. HANSTRÖM, B. (1931) Neue Untersuchungen über Sinnesorgane und Nervensystem der Crustaceen. I. *Z. Morph. Ökol. Tiere*, **23**, 80—236.
 60. HANSTRÖM, B. (1941) Einige Parallelen im Bau und in der Herkunft der inkretorischen Organe der Arthropoden und der Vertebraten. *Lunds Universitets Årsskrift. N. F. Afd.*, **2**, 37, (4).

61. HANSTRÖM, B. (1954) On the transformation of ordinary cells into neurosecretory cells. *K. fysiogr. Sällsk. Lund. Förh.*, **24**, (8), 1—8.
62. HARKER, J. E. (1956) Factors controlling the diurnal rhythm of activity of *Periplaneta americana* L. *Journ. exp. Biol.*, **33**, 224—234.
63. HAUENSCHILD, C. (1956) Neue Untersuchungen zum Problem der Lunarperiodizität. Photoperiodizität als Ursache des lunaren Schwärmerhythmus bei dem Polychaeten *Platynereis Dumerilii*. *Naturwiss.*, **43**, 361—363.
64. HERLANT—MEEWIS, H. (1955) Neurosécrétion chez les oligochètes. *Bull. cl. sci. Acad. roy. Belgique*, **41**, 500—508.
65. HERLANT—MEEWIS, H. (1956) Phénomènes neurosécrétoires et ponte chez *Eisenia foetida*. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **243**, 823—825.
66. HERLANT—MEEWIS, H. (1956) Growth and neurosecretion in *Eisenia foetida*. *Ann. Sci. Nat., Zool.*, **18**, (2) 185—198.
67. HUBL, H. (1953) Die inkretorischen Zellelemente im Gehirn der Lumbriciden. *Arch. Ent.-mech.*, **146**, 421—432.
68. JULLIEN, A., RIPPLINGER J. (1953) Effects de l'excitation du nerf cardiaque sur le fonctionnement du coeur chez l'Escargot (*Helix pomatia*) en hibernation. *Ann. sci. Univ. Besançon. Zool. et Physiol.*, **8**, 24—33.
69. JULLIEN, A., RIPPLINGER, J., JOLY, M. (1955) L'automatisme du coeur de L'Escargot (*Helix pomatia*) est conditionné par la présence de substances excitomotrices: leur rôle physiologique. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **240**, 911.
70. KNOWLES, F. G. W. (1953) Endocrine activity in the crustacean nervous system. *Proc. Roy. Soc. B.*, **141**, 248—267.
71. KNOWLES, F. G. W., CARLISLE, D. B., DUPONT-RAABE, M. (1955) Studies on pigment activating substances in animals. I. The separation by paper electrophoresis of chromativating substances in arthropods. *Journ. Mar. Biol. Ass.*, **34**, 611—635.
72. KÖPF, H. (1957) Über Neurosekretion bei *Drosophila*. I. Zur Topographie und Morphologie neurosekretorischer Zellen bei der Imago von *Drosophila*. *Biol. Zbl.*, **76**, 28—42.
73. KOLLER, G. (1928) Farbwechsel bei *Crangon vulgaris*. *Verh. d. Dt. Zool. Ges.*, 128—132.
74. KOLLER, G. (1929) Versuche über die inkretorischen Vorgänge beim Garnelenfarbwechsel. *Z. vergl. Physiol.*, **8**, 601—612.
75. KOLLER, G. (1930) Weitere Untersuchungen über den Farbwechsel und Farbwechselhormone bei *Crangon vulgaris*. *Z. vergl. Physiol.*, **12**, 632—667.
76. KOLLER, G. (1948) Rhythmische Bewegungen und hormonale Steuerung bei den Malpighischen Gefäßen der Insekten. *Biol. Zbl.*, **67**, 201—211.
77. KOLLER, G. (1955) Zur Frage der hormonalen Steuerung bei rhythmischen Eingeweidebewegungen von Insekten. *Zool. Anz. Suppl.*, **18**, 417—422.
78. KOLLER, G., KUHNEN, H. (1957) Versuche zur chromatischen Trennung der im Augentstiel von *Astacus astacus* enthaltenen myotropen Wirkstoffe. *Experientia*, **13**, 159—160.
79. KOPEC, St. (1912) Untersuchungen über Kastration und Transplantation bei Schmetterlingen. *Roux' Arch.*, **33**, 1—116.
80. KOPENEC, A. (1949) Farbwechsel der Larve von *Corethra plumicornis*. *Z. vergl. Physiol.*, **31**, 490—505.
81. KRIJGSMAN, B. J. (1952) Contractile and pacemaker mechanisms of the heart of arthropods. *Biol. Rev.*, **27**, 320—346.
82. LEVER, J. (1957) Some remarks on neurosecretory phenomena in *Ferrissia* (Gastropoda pulmonata). *Koninkl. Nederl. Akad. Wetensch. Proc. Ser. C*, **60**, 510—522.
83. LEVER, J. (1958) On the occurrence of a paired follicle gland in the lateral lobes of the cerebral ganglia of some ancyliidae. *Koninkl. Nederl. Akad. Wetensch. Proc. Ser. C*, **61**, 235—242.
84. L'HELIA, C. L. (1957) Action du complexe rétro-cérébral sur le métabolisme chez le phasme *Carausius morosus*. *Suppl. Bull. Biol.*, 1—96.
85. LOEWI, O. (1921) Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenzirkulation. *Pflügers Arch.*, **189**, 239.
86. MEISENHEIMER, J., Experimentelle Studien zur Soma- und Geschlechtsdifferenzierung. I. Über den Zusammenhang primärer und sekundärer Geschlechtsmerkmale bei den Schmetterlingen. Jena 1909.
87. MENG, K. (1958) 5-Hydroxytryptamin und Acetylcholin als Wirkungsantagonisten beim *Helix*-Herzen. *Naturwiss.*, **45**, 470.
88. MENG, K. (1960) Untersuchungen zur Steuerung der Herztätigkeit bei *Helix pomatia*. *Zool. Jahrb. Allg. Zool. u. Physiol.*, **68**, 539—566.

89. MILLER, F. R. (1910) On the rhythmical contractility of the anal musculature of the crayfish and lobster. *Journ. Physiol.*, **40**, 431—444.
90. ÖSTLUND, E. (1954) The distribution of catechol amines in lower animals and their effect on the heart. *Acta physiol. Scand.*, **31**, Suppl. 112, 1—67.
91. PALM, N. B. (1946) Studies on the peristalsis of the malpighian tubes in insects. *Lunds Univ. Arsskrift. N. F.* **42**, (11), 1—39.
92. PALM, N. B. (1956) Neurosecretory cells and associated structures in *Lithobius forficatus* L. *Arkiv Zool.*, **9**, 115—129.
93. PASSANO, L. M. (1951) The X-organ, a neurosecretory gland controlling molting in crabs. *Anat. Rec.*, **111**, 559.
94. PAVANS DE CECCATYT, M. (1955) Le système nerveux des éponges calcaires et siliceuses. *Ann. Sci. Nat., Zool.*, **17**, 203—288.
95. PAVANS DE CECCATYT, M. (1957) Les activités sécrétrices du système nerveux central de l'*Amphioxus*. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **244**, 2645—2647.
96. PERKINS, E. B. (1928) Color changes in crustaceans, especially in *Palaemonetes*. *Journ. exp. Zool.*, **50**, 71—105.
97. PFLUGFELDER, O., Entwicklungsphysiologie der Insekten. Leipzig 1958.
98. PRELL, H. (1915) Über die Beziehungen zwischen primären und sekundären Sexualcharakteren bei Schmetterlingen I., II. *Zool. Jahrb. Allg. Zool.*, **35**, 183—224, 593—602.
99. REHM, M. (1955) Morphologische und histochemische Untersuchungen an neurosekretorischen Zellen von Schmetterlingen. *Z. Zellforsch.*, **42**, 19—58.
100. SANO, Y. (1958) Über die Neurophysis (sog. Kaudalhypophyse »Urohypophyse«) des Teleostiers *Tinca vulgaris*. *Z. Zellforsch.*, **47**, 481—497.
101. SCHARER, B. (1935) Über das HANSTRÖMSCHE Organ X bei Opisthobranchiern. *Pubbl. Staz. Zool. Napoli*, **15**, 132—142.
102. SCHARER, B. (1937) Über sekretorisch tätige Nervenzellen bei wirbellosen Tieren. *Naturwiss.*, **25**, 131—138.
103. SCHARER, B. (1952) The effect of the interruption of the neurosecretory pathway in the insect, *Leucophaea maderae*. *Anat. Rec.*, **112**, 386—387.
104. SCHARER, B. (1952) Über neuroendokrine Vorgänge bei Insekten. *Pflügers Arch.*, **225**, 154—163.
105. SCHARER, E., SCHARER, B. (1954) Neurosekretion. In MÖLLENDORFF, W. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, **6**, (5), 953—1066.
106. SPEIDEL, C. C. (1919) Gland cells of internal secretion in the spinal cord of the skates. *Carnegie Inst. Washington*, **13**, 1—31.
107. STERBA, G. (1957) Die neurosekretorischen Zellgruppen einiger Cladoceren (*Daphnia pulex* und *magna*, *Smocephalus vetulus*). *Zool. Jahrb. Anat.*, **76**, 303—310.
108. THOMSEN, E. (1954) Studies on the transport of neurosecretory material in *Calliphora erythrocephala* by means of ligaturing experiments. *Journ. exper. Biol.*, **31**, 322—330.
109. TURNER, R. S. (1946) Observations on the central nervous system of *Leptoplana anticola*. *Journ. comp. Neur.*, **85**, 53—65.
110. UNGER, H. (1957) Untersuchungen zur neurohormonalen Steuerung der Herztätigkeit bei Schaben. *Biol. Zbl.*, **76**, 204—225.
111. WELSH, J. H. (1953) The action of acetylcholine antagonists on the heart of *Venus mercenaria*. *Brit. Journ. Pharmacol.*, **8**, 327—333.
112. WELSH, J. H. (1956) Neurohormones of invertebrates. I. Cardio-regulators of *Cyprina* and *Buccinum*. *Journ. Mar. Biol. Ass.*, **35**, 193—201.
113. WELSH, J. H. (1957.) Neurohormones or transmitter agents. In: Recent Advances in Invertebrate Physiology. Eugène, Oregon.
114. WEYER, E. (1935) Über drüsenartige Nervenzellen im Gehirn der Honigbiene. *Apis mellifica* L. *Zool. Anz.*, **112**, 137—141.
115. WIGGLESWORTH, V. B. (1954) The physiology of Insect Metamorphosis. Cambridge.

DIE NEUROSEKRETION UND IHRE ROLLE BEI DEN INSEKTEN

I. KONOK

BIOLOGISCHES FORSCHUNGSMUSEUM DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN,
TIBANY

Zusammenfassung

Anders als bei den Wirbeltieren, ist das Nerven- und Hormonsystem der Insekten nicht scharf voneinander getrennt — eine Feststellung, die für alle wirbellosen Tiere gilt — und die hormonalen Funktionen bleiben im allgemeinen unmittelbar auf das Nervensystem beschränkt. Darüber hinaus erhellt in immer stärkerem Maße, daß das neurohormonale System auch innerhalb des Nervensystems bei den Insekten im Zusammenhang mit fast sämtlichen Lebensfunktionen und physiologischen Prozessen eine dominierende, sehr beträchtliche Rolle spielt. Unter den wirbellosen Tieren stehen uns gerade über die Insekten die meisten Angaben zur Verfügung; dennoch besteht gegenwärtig noch nicht die Möglichkeit, selbst die wichtigsten Fragen in jeder Hinsicht zufriedenstellend zu beantworten.

Dieser Vortrag verfolgt den Zweck, einerseits unsere heutigen Kenntnisse über das Neurohormonsystem der Insekten und über die chemische Natur der Neurohormone zusammenzufassen und zugleich in dieser Frage in gewisser Beziehung Stellung zu nehmen.

Bevor SCHARRER [36] als erster im Hypothalamus der Wirbeltiere die Anwesenheit der neurosekretorischen Zellen nachwies, hatte KOPÉČ [24] bereits 1922 seine an den Raupen von *Lymantria dispar* vorgenommenen Untersuchungen mitgeteilt. Mit verschiedenen physiologischen Methoden vermochte KOPÉČ unzweifelhaft zu beweisen, daß im Gehirn der Raupen mit der Anwesenheit bzw. Erzeugung eines hormonartigen Faktors gerechnet werden muß, der die Häutungen und Metamorphose im Laufe der postembryonalen Entwicklung grundlegend regelt.

Diesen Untersuchungen, welche die Grundlagen für die hormonphysiologische Erforschung der wirbellosen Tiere schufen, kommt auch in insektenphysiologischer Beziehung große Bedeutung zu. Die beiden uns jetzt besonders interessierenden wertvollen Schlußfolgerungen, die wir aus den Versuchen von KOPÉČ ziehen können, bestehen einerseits darin, daß die früher vorherrschende Auffassung, wonach Hormone nur bei Wirbeltieren angetroffen werden können, hinfällig geworden ist, anderseits in der Feststellung, daß auch im Zentralnervensystem ein Hormon oder Hormone produziert werden.

Die in den seither verstrichenen Jahrzehnten gewonnenen Ergebnisse haben diese Erkenntnisse bestätigt und unser Wissen über die Hormone der Insekten bzw. wirbellosen Tiere, und zwar vor allem im Zusammenhang mit den neuroendokrinen Prozessen, bedeutend erweitert.

Bevor wir auf die physiologischen und histologischen Beziehungen eingehen, erscheint es der besseren Übersichtlichkeit halber zweckmäßig, die ana-

tomischen Verhältnisse des Zentralnervensystems der Insekten kurz zu behandeln.

Das Zentrum des Nervensystems der Insekten bildet das in der Kopfkapsel befindliche suprapharyngeale Ganglion, das aus der Verschmelzung des Proto-, Deutero- und Tritocerebrums zustande kommt. Mit der protocerebralen, d. h. dorsomedialen Gehirnzone stehen über die *Nervi corporis cardiaci* zwei ursprünglich paarig entwickelte Organe in unmittelbarer Nervenverbindung. Die *Corpora cardiaca* stehen unter Vermittlung des bereits erwähnten Nervenpaares mit dem Gehirn, anderseits über den *Nervus recurrens* mit dem vegetativen Nervensystem in Beziehung. Die *Corpora allata* liegen unmittelbar hinter den *Corpora cardiaca* und stehen mit diesen gleichfalls in neuraler Verbindung. Die *Corpora cardiaca* und *Corpora allata* sowie das Cerebralganglion bilden die als retrocerebraler Komplex bezeichnete enge morphologische und funktionelle Einheit, die insbesondere bei den neurohormonalen Prozessen in der Steuerung der verschiedensten physiologischen Vorgänge die primäre Rolle spielt.

Die von der tritocerebralen Gehirnzone ausgehenden, den Schlund umgebenden beiden Konnektive setzen sich in den subpharyngealen und weiterhin in den thorakalen und abdominalen Ganglien fort.

Die Entdeckung des neurohormonalen Regulationsmechanismus der Insekten begann in einer interessanten — und aus dem Gesichtswinkel der weiteren Untersuchungen glücklicher — Weise gerade mit der Erkennung der zentralen Rolle des Gehirns. Die im Anschluß an die Mitteilungen von КОРЕЦЬ vorgenommenen Untersuchungen führten später zu der Feststellung, daß es sich bei dem im Gehirn produzierten humoralen Faktor eigentlich um ein adonotropes Hormon handelt, das demnach an der Lenkung der Häutungs- und Metamorphoseprozesse nicht unmittelbar teilnimmt. Die Versuche von WILLIAMS [42] klärten die funktionelle Bedeutung des sog. Gehirnhormons. Dieses Hormon stimuliert unter Vermittlung der Hämolymphe die im Thorax gelegene und vom Nervensystem unabhängige spezielle hormon erzeugende Drüse (Prothorax, Perikarddrüse usw.) zur Produktion und Sekretion des sog. »Häutungs- und Differenzierungshormons«. Dieses Hormon wirkt bereits unmittelbar auf die Epidermis und im allgemeinen auf die mit der Häutung und Metamorphose zusammenhängenden physiologischen Prozesse. Dieser Wirkstoff war das erste von Wirbellosen stammende Hormon, das BUTENANDT und KARLSON in kristallinem Zustand zu isolieren vermochten [4]. Das Präparat wurde α - und β -Ecdyson genannt.

Was die weiteren Komponenten des retrocerebralen Komplexes anlangt, so ist es bisher noch nicht gelungen, die Bedeutung der *Corpora cardiaca* in physiologischen Versuchen zufriedenstellend zu klären, obwohl sie im Hinblick auf ihre anatomische Lage im Zusammenhang mit dem Gehirn und den *Corpora allata* wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielen dürften. In Transplantations- und Infusionsversuchen vermochte man zwar einen Wirkstoff in ihnen nachzuweisen [2, 35], doch zeigten sich keine speziellen Ausfallssymptome, wenn sie exstirpiert wurden.

Ganz anders verhielt es sich im Zusammenhang mit den eng an die *Corpora cardiaca* angeschlossenen *Corpora allata*. Aus den Untersuchungen von WIGGLESWORTH an der *Rhodnius prolixus* genannten Wanzenart [41] ging hervor, daß aus diesem Organ ein spezielles Hormon in die Hämolymphe sezerniert wird, dessen Anwesenheit den Larvencharakter aufrechterhält und die Meta-

morphose hemmt. Auf Grund dieses Effektes erhielt der Wirkstoff den Namen Juvenilhormon.

Unsere Kenntnisse über die Rolle des retrocerebralen Komplexes vermehrten sich nach diesen ersten Feststellungen über die Metamorphose noch weiterhin. Die physiologische Farbveränderung beruht bekanntlich auf der Zusammenziehung und Ausbreitung der Chromatophoren bzw. auf der Wanderung der Pigmentsubstanz. DUPONT—RAABE und KNOWLES [7, 8, 18] ermittelten in interessanten Versuchen, daß die Farbveränderung gleichfalls unter der hormonalen Regulation des retrocerebralen Komplexes steht. Die Untersuchungen von GERSCH und MOTHES [12] lieferten neue Beweise in dieser Frage.

Was die weitere Funktion des retrocerebralen Komplexes betrifft, so stehen zahlreiche experimentelle Angaben zur Verfügung, die beweisen, daß die Hormone der Corpora cardiaca und Corpora allata mittelbar, über den Stoffwechsel, auch noch auf andere physiologische Prozesse Wirkung ausüben. So sinkt beispielsweise nach Exstirpation der Corpora allata der O_2 -Verbrauch, und nach Entfernung der Corpora cardiaca nimmt diese Senkung noch größeres Ausmaß an [27]. PFEIFFER [29] wies ferner nach, daß die Prozesse der Eibildung und Eireifung über den Fett- und Eiweißstoffwechsel in hohem Maße der Tätigkeit der Corpora allata unterworfen sind. Auf eine ähnliche Rolle wies THOMSEN [37] im Zusammenhang mit den Hormonen der Pars intercerebralis und Corpora cardiaca der *Calliphora* hin. Von den bei den Wirbeltieren im üblichen Sinne verstandenen Gonadotrophormonen kann man anscheinend bei den Insekten nicht sprechen, weil derartige Hormone bei dieser Tiergruppe nach den bisherigen Untersuchungen nicht vorkommen [32].

Die Untersuchungen von ALTMANN [1] ergaben, daß der Wasserhaushalt von *Apis mellifica* ebenfalls von Neurohormonen reguliert wird, und zwar auch in diesem Fall antagonistisch: von den Wirkstoffen der Corpora cardiaca und Corpora allata. ENDERS [9] beschreibt ebenfalls im Zusammenhang mit der Kontraktilität des Oviductus die antagonistische Wirkung des Gehirns, der Corpora cardiaca bzw. Corpora allata.

Über die Rolle des retrocerebralen Komplexes hinaus erhielten in physiologischer Beziehung die Untersuchungen von GERSCH und UNGER [11, 13] sowie unsere eigenen [21, 22, 23] die neurosekretorische Aktivität des ganzen Zentralnervensystems bei verschiedenen Insektengruppen. GERSCH wies durch direkte thermische Reizung der Ganglien nach, daß sämtliche Ganglien imstande sind, einen gewissen Wirkstoff zu sezernieren, der die Darmperistaltik der *Corethra*-Larven und deren vom Gesichtswinkel der Verdauung wichtige Richtung reguliert [10].

UNGER [38] isolierte papierchromatographisch aus dem retrocerebralen Komplex bzw. aus den anderen Ganglien des Zentralnervensystems der *Periplaneta* drei Wirkstoffe (Neurohormon D und C, Azetylcholin).

Bei unseren an *Deilephila euphorbiae* vorgenommenen Untersuchungen vermochten wir aus sämtlichen Ganglien des Nervensystems außer den von UNGER beschriebenen beiden Neurohormonen noch zwei fluoreszierende Substanzen nachzuweisen bzw. durch die Analyse einzelner Exemplare die Produktion der einzelnen fluoreszierenden Substanzen in den verschiedenen Ganglien in den einzelnen Phasen der postembryonalen Entwicklung bisweilen von Stunde zu Stunde — so anlässlich der Häutungen und in der Metamorphose —, ferner ihre Abgabe in die Hämolymphe sowie ihr Verschwinden zu verfolgen [21, 23]. Diese Untersuchungen führten weiterhin zu der Feststellung, daß

das Erscheinen dieser Substanzen im Nervensystem, ihre Sekretion in die Hämolymphe sowie ihr Verschwinden aus den einzelnen Ganglien und aus der Hämolymphe mit den allgemein bekannten hormonal regulierten physiologischen Prozessen (Häutungen, kritische Perioden, Vorpuppenstadium, Metamorphose) zeitlich weitgehend in Einklang gebracht werden können. Hieraus aber folgt, daß diese Substanzen bzw. einige derselben mit den durch ihre physiologische Wirkung bereits bekannten Metamorphosenhormonen identisch sind. In diesem Fall ist jedoch die Feststellung nicht indifferent, daß die Metamorphosenhormone einerseits mit diesen im UV-Licht fluoreszierenden, teils pterinartigen Substanzen identisch sind und sich andererseits ihre Produktion und Sekretion nicht lediglich auf den retrocerebralen Komplex beschränkt, sondern gleichzeitig auch in sämtlichen Ganglien des Zentralnervensystems vor sich geht.

GERSCH, UNGER und FISCHER [14] ist es kürzlich gelungen, die ihrerseits beschriebenen fluoreszierenden Wirkstoffe kristallin zu isolieren.

Über die chemische Beschaffenheit der fraglichen Neurohormone stehen noch keine konkreten Angaben zur Verfügung. Bei den in ihren physiologischen Wirkungen oben bereits gekennzeichneten Wirkstoffen (Hormonen, Prähormonen oder aktiven Gruppen) handelt es sich nicht um eiweißartige Verbindungen. Ihre papierchromatographische und elektrophoretische Trennung und Bestimmung geschieht auf Grund ihrer im UV-Licht erscheinenden verschiedenen Fluoreszenzfarben [26].

Fluoreszierende Substanzen wurden bei Insekten zuerst von HADORN und KÜHN [15] im Kopf von *Ephestia kühniella*-Imagines beschrieben. Damals entstand die Auffassung, daß die Augenfarbgene die Bildung der fluoreszierenden Substanzen beeinflussen. Auf dieser Grundlage versuchte REISENER—GLASEWALD [33] die verschiedenen Genmutanten der *Ephestia* nach den fluoreszierenden Substanzen physiologisch zu charakterisieren. Eine der fluoreszierenden Substanzen erwies sich als Isoxanthopterin, die andere als Riboflavin. In bezug auf ihre Funktion ist man der Ansicht, daß einerseits Riboflavin und wahrscheinlich auch die Pterine am Atmungsstoffwechsel teilnehmen [3, 43], andererseits die Pterine wahrscheinlich in den Stoffwechselprozessen auch eine allgemeinere Rolle spielen.

L'HÉLIAS [26] gelangte auf Grund seiner mit den fluoreszierenden Substanzen durchgeführten Untersuchungen und Versuche im Zusammenhang mit dem Dixippus zu der Schlußfolgerung, im retrocerebralen Komplex, genauer im Gehirn, sei ein Prähormon, und zwar die Pteroylglutaminsäure, anwesend. Diese übrigens photolabile Substanz soll auf Wirkung der durch das Auge, den Nervus opticus und Lobus opticus eintreffenden Lichtreize mit enzymatischer Hilfe photolytisch zu Pteridincarbonsäure abgebaut werden. Dieses Hormon würde sich dann in den Corpora cardiaca speichern und von hier in die Hämolymphe entleeren, d. h. mit dem adenotropen Hirnhormon identisch sein. Ein Teil wandert jedoch vermutlich weiter auch in die Corpora allata, wo es sich enzymatisch zu Isoxanthopterin umwandelt, das aber nichts anderes sei als das juvenile Hormon. L'HÉLIAS gründet diese Theorie auf qualitative Bestimmungen, die auf dem im UV-Spektrum gemessenen Lichtabsorptionsfarbbild der aus dem retrocerebralen Komplex extrahierten fluoreszierenden Substanzen beruhen. Seine Hypothese suchte er in mehreren interessanten Versuchen durch Injektion von Pterinpräparaten zu stützen. Bei seinen Untersuchungen über die Wirkung auf die Farbveränderung rief das injizierte fol-

saure Natrium bei den cardiacektomierten Tieren nach einer Stunde Verdunkelung hervor; es handelte sich aber um einen vorübergehenden Effekt, der nach einigen Stunden verschwand. Demgegenüber löste die Einführung der Folsäurekristalle Dauerwirkung aus: die Stabheuschrecke blieb schwarz, und ihre Farbveränderungsfähigkeit war nicht mehr vorhanden. Die Schwärzung wird demnach seines Erachtens von der Folsäure kompensiert, während die sich ständig bildenden Derivate die Erhellung im Licht verhindern. Die Injektion von Xanthopterin und Xanthopterincarbonsäure bewirkten rasche Schwärzung. Isoxanthopterin und Isoxanthopterincarbonsäure zeigten schwache Wirkung. In vitro wurden die Cuticulastückchen auf Wirkung der Xanthopterincarbonsäure und bestrahlten Folsäure braun, aber nicht auf Wirkung gewöhnlicher Folsäure. Im Gehirn geht demnach offenbar ein Abbauprozess vor sich, welcher der UV-Photolyse entspricht, d. h. das Erscheinen von Pterinen verursacht, die auf schwarze Pigmente wirken. Die Rolle der Corpora cardiaca aber bestände darin, den ständigen Folsäureabbau zu hemmen.

Was nun die morphologischen Beziehungen der neurosekretorischen Tätigkeit anlangt, so vermochte man die zur Verfügung stehenden physiologischen Ergebnisse erst erhebliche Zeit nach der Veröffentlichung der beschriebenen Versuche von KOPEČ auch histologisch zu bestätigen und nähere Angaben über das neurohormonale System zu gewinnen.

WEYER [39] hat als erster neurosekretorische Zellen im Insektengehirn nachgewiesen. Seither aber fand man nicht nur im Gehirn, sondern auch in anderen Ganglien des Zentralnervensystems [5, 25] bei verschiedenen Insektengattungen Nervenzellen in der Sekretionsphase.

In der dorsomedialen Zone des Gehirns von *Rhodnius prolixus* fand HANSTRÖM [16] eine große Gruppe sekretgefüllter Zellen. Diese protocerebrale Gehirnzone nannte er Pars intercerebralis und bezeichnete sie als Bildungsort des Gehirnhormons. Die rhythmischen sekretorischen Aktivitätsveränderungen dieser Zellen zeigen vollständige zeitliche Übereinstimmung mit den im Laufe der postembryonalen Entwicklung vor sich gehenden Häutungen und Metamorphosen. Physiologische Untersuchungen bestärkten später HANSTRÖMS Feststellungen: nach der Läsion dieser Gehirnzone traten in den erwähnten physiologischen Prozessen Störungen ein, die Tiere häuteten sich nicht und puppten sich nicht ein.

NAYAR [28] und KÖPF [25] unterscheiden bei Diptera auf Grund der Färbung mehrere sekretorische Zelltypen bzw. wiesen sie außerhalb der Pars intercerebralis auch noch andere lateral gelegene sezernierende Zellgruppen nach. Ähnliche Feststellungen machten auch wir in bezug auf die cerebralen, subpharyngealen, thorakalen und abdominalen Ganglien der Coleoptera-Larven [22].

Selbständige, rhythmische Hormonsekretion vermochte man histologisch in den Corpora cardiaca nicht nachzuweisen [32]. Die Bedeutung dieses Organs blieb daher physiologisch und histologisch lange ungeklärt, bis 1952 B. SCHARER seine interessanten und belangreichen Resultate im Zusammenhang mit der Rolle der Corpora cardiaca veröffentlichte [34]. Auf Grund des nach unilateraler Durchtrennung der Nervi corporis cardiaci entstandenen histologischen Bildes kann man nämlich die Corpora cardiaca als hormonspeicherndes Organ auffassen, in welches das Neurosekret über die aus der Pars intercerebralis ausgehenden Axone wandert. Das hier gespeicherte Hormon entleert sich dann auf Wirkung gewisser Reize in die Hämolymphe bzw. wandert ein Teil

davon möglicherweise gleichfalls über eine Nervenbahn in die Corpora allata, wo es entweder die Hormonsekretion stimuliert oder sich zum juvenilen Hormon umwandelt [26]. Diese Rolle der Corpora cardiaca ließe sich tatsächlich mit allen bisher unerklärlich erscheinenden experimentellen Angaben in Einklang bringen.

Mit der Untersuchung der Corpora allata hat sich vor allem PFLUGFELDER befaßt [30, 31, 32]. In den Corpora allata vermochte man ebenfalls zyklische Sekretionsaktivität nachzuweisen, doch hört die Sekretion vor dem Eintritt der Metamorphose auf und kommt erst bei der Imago wieder in Gang, bei der sie in der Sexualphase sehr lebhaft Aktivität zeigt.

Auf Grund einer Zusammenfassung der vom neurohormonalen Integrationssystem der Insekten bisher gewonnenen funktionellen und morphologischen Angaben darf festgestellt werden, daß das Nervensystem der Insekten seine Koordinationstätigkeit in den verschiedenen Phasen sowohl des embryonalen wie des postembryonalen Lebens in den einzelnen physiologischen Prozessen weniger auf neuralem als viel eher auf humoralem Wege unmittelbar oder mittelbar (über den Stoffwechsel) ausübt.

Unter neurohormonaler Steuerung stehen die Häutungen und die Metamorphose, die physiologischen Farbveränderungen, die Koordination der Bewegung der inneren Organe (Herz, Malpighische Körperchen, Darmrohr), die Eireifung usw.

Obgleich aus neueren Angaben hervorgeht, daß sämtliche Ganglien des Zentralnervensystems neurosekretorischer Funktion fähig sind, muß doch die steuernde und zentrale Funktion dem retrocerebralen Komplex zugeschrieben werden. Die bedeutsame Rolle der neurosekretorischen Tätigkeit läßt sich auch damit erklären, daß die Insekten einerseits in phylogenetischer Hinsicht am Ende einer anderen Entwicklungslinie stehen als die Wirbeltiere, während sich andererseits und bis zu einem gewissen Grade hiermit zusammenhängend die Afferentation und Efferentation bei dieser Tiergruppe auf einer viel primitiveren Differenzierungsstufe befinden.

Der Einklang der Funktionen des Organismus, der verschiedenen physiologischen Prozesse mit dem äußeren und inneren Milieu, wird vor allem durch das Gehirn, aber zugleich durch das ganze Nervensystem bzw. dessen neurosekretorische Funktion gewährleistet. Unter den exogenen Faktoren manifestiert sich in erster Linie die Rezeption der Lichtreize im cerebralen Ganglion, und im Zusammenhang damit muß man dem Erscheinen der photolabilen Pterinderivate (deren physiologische Aktivität bereits in mehrfacher Hinsicht nachgewiesen wurde) im Gehirn unbedingt besondere Beachtung widmen.

Sicherlich erweckt die Identifizierbarkeit der im histologischen Bild nachweisbaren gömöripositiven Granula und der chromatographisch oder elektro-phoretisch getrennten fluoreszierenden aktiven Substanzen gewisse Bedenken. Unzweifelhaft weisen, wenn man die verschiedenen herauspräparierten Ganglien des Nervensystems mikroskopisch untersucht, die histologisch nachgewiesenen Sekretionszonen und -bahnen entschiedene Fluoreszenz auf. Diese Erwägungen erscheinen schon deshalb interessant, weil bekanntlich einzelne Pterinderivate weit verbreitete Pigmentsubstanzen der Insekten bilden.

Ob aber nun diese fluoreszierenden Substanzen mit den gömöripositiven Granula identisch sind oder diese jene aktivieren, dürfte es jedenfalls sehr wahrscheinlich sein, daß diese Pterine sowie Riboflavin (die Umgestaltung von Isoxanthopterin zu Riboflavin ist nämlich ziemlich sicher anzunehmen), die

sowohl im Auge als auch im Nervus opticus anzutreffen sind [20], in der Weitergabe der Lichtreize oder genauer im Zusammenhang mit den Lichtreizen eine Rolle spielen.

Das im Gehirn produzierte Hormon oder die Hormone werden durch Axone in die Corpora cardiaca transportiert, dort gespeichert und dann auf Wirkung der von hier ausgehenden Reize in die Hämolymphe entleert. Naturgemäß ergeben sich auch bei diesem Punkt zahlreiche, gegenwärtig noch nicht beantwortete Fragen, da der aus den Corpora cardiaca sezernierte bzw. extrahierbare Wirkstoff eine sehr vielseitige physiologische Aktivität ausübt.

Die Corpora allata stehen sowohl morphologisch wie funktionell über die Corpora cardiaca, sei es als Organ mit selbständiger Sekretionsaktivität, sei es als hormonaktivierendes Organ, in sehr enger Koordination mit dem Gehirn. Dem hier ausgeschiedenen Hormon fällt ebenfalls eine vielseitige, unterschiedliche Rolle zu. Dennoch darf angenommen werden, daß die Corpora allata nur ein Hormon produzieren, und zwar in der Weise, daß dieses seinen vielseitigen Effekt über die Stoffwechselprozesse ausübt.

Von den Mechanismen der verschiedenen Hormonwirkungen, den des Retrocerebral-Prothoraxsystems ausgenommen, weiß man noch sehr wenig. WIGGLESWORTH [40] klärte gewisse Zusammenhänge in seinen Untersuchungen an der blutsaugenden *Rhodnius*-Wanzenart. Hiernach ist es für die Entwicklung bzw. die Häutungen des Tieres erforderlich, daß sich die Wanze einmal mit Blut vollsaugt. Danach wird der Füllungszustand des Hinterleibes durch einfachen mechanischen Reiz unter Vermittlung der abdominalen Ganglienkette in das Gehirn übertragen, wo sich der retrocerebrale Komplex aktiviert und die Häutung auslöst.

Im übrigen sei im Zusammenhang mit den fraglichen Neurohormonen noch auf die interessante Tatsache hingewiesen, daß diese Verbindungen über außerordentlich weite Spezifitätsgrenzen verfügen. So haben sich beispielsweise aus Insekten extrahierte Wirkstoffe auch bei anderen Arten der nah verwandten Arthropoden-Gruppe als wirksam erwiesen und umgekehrt [2]. DE LERMA und Mitarbeiter [6, 19] extrahierten z. B. papierchromatographisch und elektrophoretisch eine fluoreszierende Substanz (A-Substanz) aus den Corpora cardiaca von *Hydrous piceus*, die auf die Melanophoren der *Garnela* Wirkung ausübte. KARLSON isolierte einen ecdysonartigen Wirkstoff aus *Crangon vulgaris*.

LITERATUR

1. ALTMANN, G. (1956) Die Regulation des Wasserhaushaltes der Honigbiene. *Insectes sociaux*, **3**, 33—40.
2. BROWN, F. A. JR., MEGLITSCH, A. (1940) Comparison of the chromatophorotropic activity of insect corpora cardiaca with that of crustacean sinus glands. *Biol. Bull.*, **79**, 409—418.
3. BURGESS, L. (1949) A preliminary quantitative study of pterine pigment in the developing egg of the grasshopper *Melanoplus differentialis*. *Arch. of Biochem.*, **20**, 347.
4. BUTENANDT, A., KARLSON, P. (1954) Über die Isolierung eines Metamorphose-Hormons der Insekten in kristallisierter Form. *Ztschr. Naturforsch.*, **9b**, 389—391.
5. DAY, M. F. (1940) Neurosecretory cells in the ganglia of Lepidoptera. *Nature*, **145**, 264.
6. DE LERMA, B., DUPONT-RAABE, M., KNOWLES, F. G. W. (1955) Sur la question de la fluorescence des substances chromatiques des Crustacés et des Insectes. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **241**, 915—918.
7. DUPONT-RAABE, M. (1951) Étude expérimentale de l'adaptation chromatique chez le phasme, *Carausius morosus*. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **232**, 886—888.

8. DUPONT-RAABE, M. (1954) Le rôle endocrine du cerveau dans la régulation des phénomènes d'adaptation chromatique et de la ponte chez les Phasmes. *Pubbl. Staz. zool., Napoli*, **24**, Suppl., 63—66.
9. ENDERS, E. (1956) Die hormonale Steuerung rhythmischer Bewegungen von Insekten-Ovidukten. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.*, **19**, 113—116.
10. GERSCH, M. (1955) Untersuchungen über Auslösung und Steuerung der Darmbewegungen bei der Larve von *Chaoborus* (*Corethra*). *Biol. Zbl.*, **74**, 603—628.
11. GERSCH, M. (1956) Untersuchungen zur Frage der hormonalen Beeinflussung der Melanophoren bei der *Corethra*-Larve. *Ztschr. vergl. Physiol.*, **39**, 190—208.
12. GERSCH, M., MOTHES, G. (1956) Neurohormonaler Wirkungsantagonismus beim Farbwechsel von *Dixippus morosus*. *Naturwiss.*, **43**, 542.
13. GERSCH, M., UNGER, H. (1957) Nachweis von Neurohormon aus dem Nervensystem von *Dixippus morosus* mit Hilfe papierchromatographischer Trennung. *Naturwiss.*, **44**, 117.
14. GERSCH, M., UNGER, H., FISCHER, F. (1957) Die Isolierung eines Neurohormons aus dem Nervensystem von *Periplaneta americana* und einige biologische Testverfahren. *Wiss. Z. Fr.-Schiller Univ., Jena*, **6**, Mathem.-Naturwiss. Reihe, 125—129.
15. HADORN, E., KÜHN, A. (1953) Chromatographische und fluorometrische Untersuchungen zur biochemischen Polyphänie von Augenfarbgenen bei *Ephestia kühniella*. *Z. Naturforsch.*, **8b**, 582.
16. HANSTRÖM, B. (1938) Zwei Probleme betreffs der hormonalen Lokalisation im Insektenkopf. *Lunds Univ. Arsskrift, N. F. Avd.*, **2**, 34 (16).
17. KARLSON, P. (1956) Chemische Untersuchungen über die Metamorphosehormone der Insekten. *Ann. Sci. Nat. Zool.*, **18**, 125—137.
18. KNOWLES, F. G. W. (1955) Crustacean colour change and neurosecretion. *Endeavour*, **14**, 95—104.
19. KNOWLES, F. G. W., CARLISLE, D. B., DUPONT-RAABE, M. (1955) Studies on pigment-activating substances in animals. I. The separation by paper electrophoresis of chromactivating substances in arthropods. *J. Mar. Biol. Assoc. U. Kingdom*, **34**, 611—635.
20. KONOK, I. Unveröffentlicht.
21. KONOK, I. (1958) A neuroendokrin tevékenység vizsgálata vedlő és bábozódo *Deilephila* (Lepidoptera) hernyókan. Untersuchungen über die neurosekretorische Aktivität während der Häutung und Verpuppung bei den Raupen von *Deilephila euphoribae* (Lepidoptera). *Annal. Biol. Tihany*, **25**, 37—45. (Deutsche Zusammenfassung.)
22. KONOK, I. (1958) UV-besugárással kezelt *Tenebrio* (Coleoptera) lárvák agykomplexének hisztológiai vizsgálata. Histological studies on the braincomplex of the larvae of *Tenebrio* (Coleoptera) treated with U. V.-irradiation. *Annal. Biol. Tihany*, **25**, 47—55. (Englische Zusammenfassung.)
23. KONOK, I. (1958) Studies on the fluorescent substances in the central nervous system of *Celerio euphorbiae* (Lepidoptera) in the course of postembryonic growth. *Acta Biol. Hung.*, **9**, 181—192.
24. KOPEČ, ST. (1922) Studies on the necessity of the brain for the inception of insect metamorphosis. *Biol. Bull.*, **42**, 323—342.
25. KÖFF, H. (1957) Über Neurosekretion bei *Drosophila*. I. Zur Topographie und Morphologie neurosekretorischer Zentren bei der Imago von *Drosophila*. *Biol. Zbl.*, **76**, 28—42.
26. L'HÉLIAS, C. (1955) Recherches sur les hormones du complexe postcérébral chez *Carausius morosus*. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **241**, 770—772.
27. L'HÉLIAS, C. (1956) Les hormones du complexe rétro-cérébral du phasme *Carausius morosus*; action chimique et identification du squelette commun de ces hormones. *Ann. Biol.*, **32**, 203—219.
28. NAYAR, K. K. (1955) Studies on the neurosecretory system of *Iphita limbata* STAL. I. Distribution and structure of the neurosecretory cells of the nerve ring. *Biol. Bull.*, **108**, 296—307.
29. PFEIFFER, I. W. (1939) Experimental study of the function of the corpora allata in the grasshopper *Melanoplus differentialis*. *J. Exp. Zool.*, **82**, 439—461.
30. PFLUGFELDER, O. (1937) Bau, Entwicklung und Funktion der Corpora allata und cardiaca von *Dixippus morosus* Br. *Z. wiss. Zool.*, **149**, 477—512.
31. PFLUGFELDER, O. (1938) Weitere experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Corpora allata von *Dixippus morosus*. *Z. wiss. Zool.*, **151**, 149—191.
32. PFLUGFELDER, O. (1952) Entwicklungsphysiologie der Insekten. Akad. Verlagsgesellschaft., Leipzig.

33. REISENER-GLASEWALD, E. (1956) Über die Entwicklung des Bestandes an fluoreszierenden Stoffen in den Köpfen von *Ephestai kühniella* in Abhängigkeit von verschiedenen Augenfarben. *Z. ind. Abstammungs-Vererbungslehre*, **37**, 668—693.
34. SCHARRER, B. (1952) Neurosecretion. XI. The effects of nerve section on the intercerebralis-cardiacum-allatum system of the insect *Leucophaea maderae*. *Biol. Bull.*, **102**, 261—272.
35. SCHARRER, B., SCHARRER, E. (1944) Neurosecretion. VI. A comparison between the intercerebralis-cardiacum-allatum system of the insects and the hypothalamus-hypophyseal system of the vertebrates. *Biol. Bull.*, **37**, 242—251.
36. SCHARRER, E. (1930) Über sekretorisch tätige Zellen im Thalamus von *Fundulus heteroclitus* L. *Z. vergl. Physiol.*, **11**, 767—773.
37. THOMSEN, E. (1952) Functional significance of the neurosecretory brain cells and the corpus cardiacum in the female blow-fly *Calliphora*. *J. Exp. Biol.*, **29**, 137—172.
38. UNGER, H. (1956) Neurohormonale Steuerung der Herztätigkeit bei Insekten. *Naturwiss.*, **43**, 66—67.
39. WEYER, F. (1935) Über drüsenartige Nervenzellen im Gehirn der Honigbiene, *Apis mellifica* L. *Zool. Anz.*, **112**, 137—141.
40. WIGGLESWORTH, V. B. (1934) The physiology of ecdysis in *Rhodnius prolixus* (Hemiptera). II. Factors controlling moulting and »metamorphosis«. *Quart. J. Micr. Sci.*, **77**, 191—222.
41. WIGGLESWORTH, V. B. (1936) The function of the corpus alatum in the growth and reproduction of *Rhodnius prolixus* (Hemiptera). *Quart. J. Micr. Sci.*, **79**, 82—121.
42. WILLIAMS, C. M. (1947) Physiology of insect diapause. II. Interaction between the pupal brain and prothoracic gland in the giant silkworm *Platysamia cecropia*. *Biol. Bull.*, **93**, 89—98.
43. ZIEGLER, H., ZIEGLER-GÜNDER, I. (1955) Über die Photolabilität der Amphibienpterrine und die Wirkung dieser Stoffe auf die Sauerstoffaufnahme der Gewebe. *Z. Naturforsch.*, **106**, 642.

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE NEUROHUMORALE FUNKTION VON EISENIA ROSEA (OLIGOCHAETA)

B. AROS und E. BODNÁR

INSTITUT FÜR HISTOLOGIE UND EMBRYOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Zusammenfassung

Die meisten Arbeiten über die wirbellosen Tiere behandeln den normalen Verlauf der Neurosekretionsaktivität. Die Verfasser erachteten es daher für wichtig, das zytologische Verhalten des zerebralen Ganglions der Regenwürmer unter Veränderung gewisser Umgebungsfaktoren, namentlich der osmotischen Verhältnisse, zu untersuchen.

Für die Versuche wurden 105 geschlechtsreife *Eisenia rosea* SAV. in 7 Gruppen eingeteilt, verwendet. Eine Gruppe diente als Kontrolle. Eine andere Gruppe wurde mit halbstündlich gewechseltem Filtrierpapier 3 Stunden hindurch getrocknet, die übrigen Gruppen wurden nach 3stündiger Trocknung für 1 Stunde in 0,5—, 0,75—, 1- und 5%iges Natriumchlorid gelegt und danach in Bouinscher Lösung fixiert. Nach Einbettung in Methylbenzoat-zelloidin wurden 6 μ dicke Schnitte hergestellt und nach der BARGMANNschen Modifikation der GÖMÖRISCHEN Chromhämatoxylin-Phloxin-Färbungsmethode gefärbt.

Im Ganglion des Regenwurms sind stets sezernierende Nervenzellen zu sehen. Es gibt Zellen, deren Zytoplasma beinahe granulafrei ist, während andere ganz gefüllt sind.

In den Ganglien der dehydratierten Tiere ist das Plasma stark vakuolisiert und zerfällt an mehreren Stellen. Die Kerne liegen in kleinen Haufen, das Plasma fehlt fast ganz. Auf Wirkung der verschiedenen osmotischen Lösungen, darunter vor allem der physiologischsten, tritt ein Ruhezustand bzw. eine Restitution ein.

Die Restitution kommt wahrscheinlich auf zwei Wegen zustande: 1. Um die ihres Plasmas verlustig gegangenen Zellkerne entsteht Protoplasma, und später sind die Kerne von einer Granulation mit scharfem Rand, der sog. gömöripositiven Substanz, umgeben. Später füllen die Granula das ganze Protoplasma an. 2. Bei dem zweiten Mechanismus erscheinen die Sekretgranula in der Umgebung der plasmafreien Zellkerne, und parallel mit ihrer Vermehrung kommt es zur Regeneration des Protoplasmas.

Die intrazellulär gelagerten Kapillaren werden eingehend beschrieben.

Die Thematik der mit der Neurosekretion zusammenhängenden Forschungsarbeiten kann in drei Gruppen eingeteilt werden: die eine befaßt sich mit zytologischen Veränderungen des Sekretionszyklus, die zweite mit den physiologischen Veränderungen der Sekretion, während die dritte die Frage aus dem Gesichtswinkel der Beziehungen zwischen Struktur und Funktion untersucht.

In bezug auf die physiologischen und morphologischen Einzelheiten verweisen wir auf die zusammenfassenden Arbeiten [1, 11]. Die Frage ist aber auch in phylogenetischer Hinsicht interessant; nach den einschlägigen Literaturangaben gelang es in den letzten 30 Jahren nicht nur bei den Wirbeltieren, sondern auch bei den Wirbellosen, so auch bei den Annelida, ein dem menschlichen hypothalamisch-hypophysären System analoges oder zumindest in der Funktion ähnliches Organ zu beschreiben. Im zerebralen Ganglion der Annelida [2, 13] können ähnliche, mit der Sekretionsfunktion zusammenhängende

zytologische Veränderungen nachgewiesen werden wie bei den Insekten und Knochenfischen [6] sowie bei den Amphibien [7], in deren regelmäßige Gruppen bildenden Nervenzellen, sowie im Nucleus supraopticus und paraventricularis der Vögel [8] und Säugetiere. Bezüglich seiner physiologischen Wirkung weicht das Neurosekret der Kaltblüter vom Effekt der Hypophysenhinterlappenhormone nur in geringem Maße ab [4]. Im Rahmen unserer Untersuchungen beschäftigten wir uns mit den im zerebralen Ganglion des Regenwurms vor sich gehenden zytologischen Veränderungen und verglichen diese mit den oben erwähnten Literaturangaben. Da die meisten Arbeiten über die wirbellosen Tiere praktisch den normalen Verlauf der Neurosekretionsaktivität behandeln, hielten wir es für angezeigt, das zytologische Verhalten des zerebralen Ganglions der Regenwürmer nach Veränderung gewisser Umweltwirkungen, namentlich der osmotischen Verhältnisse, zu untersuchen.

Material und Methode

Der als Versuchstier verwendete Regenwurm (*Eisenia rosea* SAV.) entsprach unseren Zwecken ganz besonders, weil sein zerebrales Ganglion auffallend große Nervenzellen enthält, die eine sehr lebhaftere Sekretionstätigkeit zeigen. Wir benutzten bei den Versuchen 105 geschlechtsreife Tiere, die in 7 Gruppen zu je 15 eingeteilt wurden.

Die Tiere der 1. Gruppe wurden 3 Stunden hindurch getrocknet, die der 2. Gruppe 3 Stunden getrocknet und anschließend 1 Stunde in H₂O gelegt.

Die Tiere der 3—6. Gruppe stellten wir nach 3stündigem Trocknen für 1 Stunde in 0,5—0,75—1 und 5%iges Natriumchlorid.

Die 7. Gruppe wurde nicht behandelt und diente als Kontrolle.

Die Tiere werden bei konstanter Temperatur und Feuchtigkeit in der von der Einsammelstelle entnommenen Gartenerde gehalten. Ihre Nahrung bestand aus Grünabfall und modernden Blättern.

Die Trocknung wurde mit halbstündlich gewechseltem Filtrierpapier vorgenommen. Wir warfen die Regenwürmer in lebendem Zustand in die BOUINSche Fixierlösung, schnitten nach 30 Minuten das zweilappige zerebrale Ganglion samt seiner Umgebung heraus und setzten die Fixierung weitere 12 Stunden lang fort. Nach Einbettung in Methylbenzoat-Zelloidin wurden 6 μ dicke Serienschritte hergestellt und mit dem GÖMÖRISchen Chromhämatoxylin-Phloxin nach der BARGMANNschen Modifikation gefärbt.

Ergebnisse

Wir beginnen die Mitteilung unserer Beobachtungen mit der Beschreibung des Normalzellbildes der Kontrolltiere.

Wendet man das GÖMÖRISche Verfahren an, so sind im Ganglion des Regenwurms immer sezernierende Nervenzellen zu sehen. Nicht jede Zelle der Ganglien enthält jedoch die gleiche Granulamenge. Es kommen Zellen vor, deren Zytoplasma beinahe granulafrei ist (Abb. 1), während andere ganz angefüllt sind (Abb. 2). Zwischen diesen beiden Extremen sind alle Abstufungen vorhanden, so daß man den Eindruck gewinnt, diese Zellen befänden sich auf verschiedenen Stufen der Sekretionsfunktion. Verschieden große Granula im Plasma zeigen ausgeprägte GÖMÖRI-Positivität. Das Plasma der sekretfreien Zellen färbt sich auf dreierlei Weise an blaßgrau-blau, dunkelblau bzw. rot. Vakuolierte Zellen sind auch unter normalen Verhältnissen zu sehen. Auffallend ist das reiche Kapillarnetz der Ganglien.

1. Gruppe (Trocknung): In dieser Gruppe sind die auffallendsten Veränderungen anzutreffen. Das Plasma ist stark vakuolisiert (Abb. 3) und zerfällt

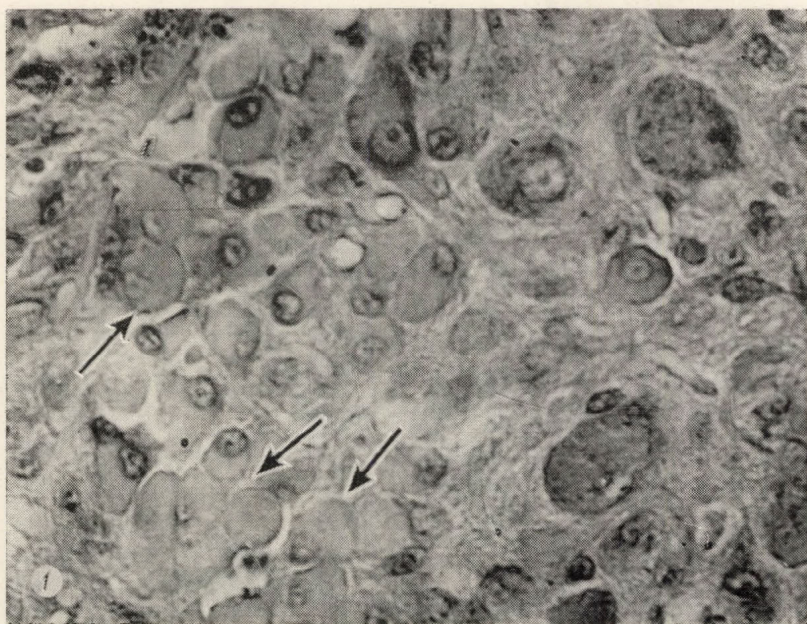


Abb. 1. Ruhestadium. Zytoplasma ohne Granula

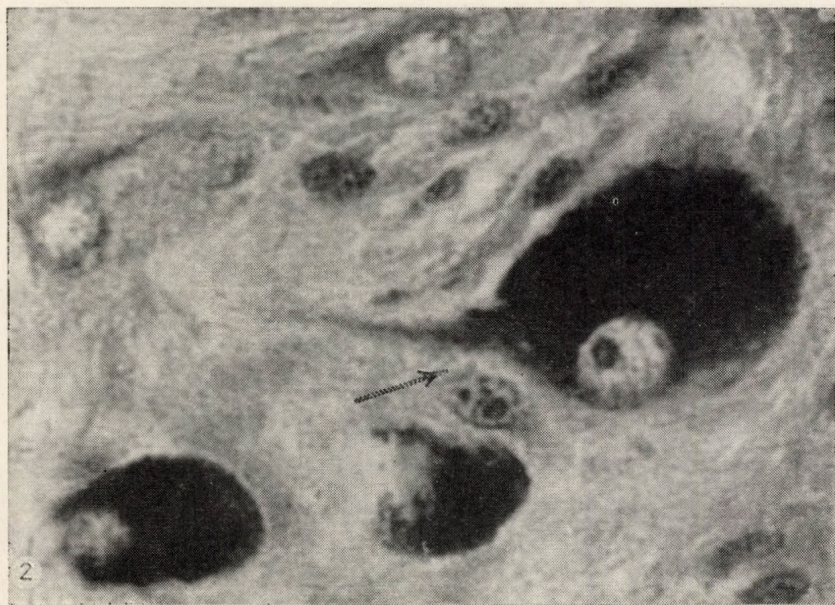


Abb. 2. Mit Sekret prallgefüllte Zelle



Abb. 3. Zellen mit stark vakuolisiertem Zytoplasma

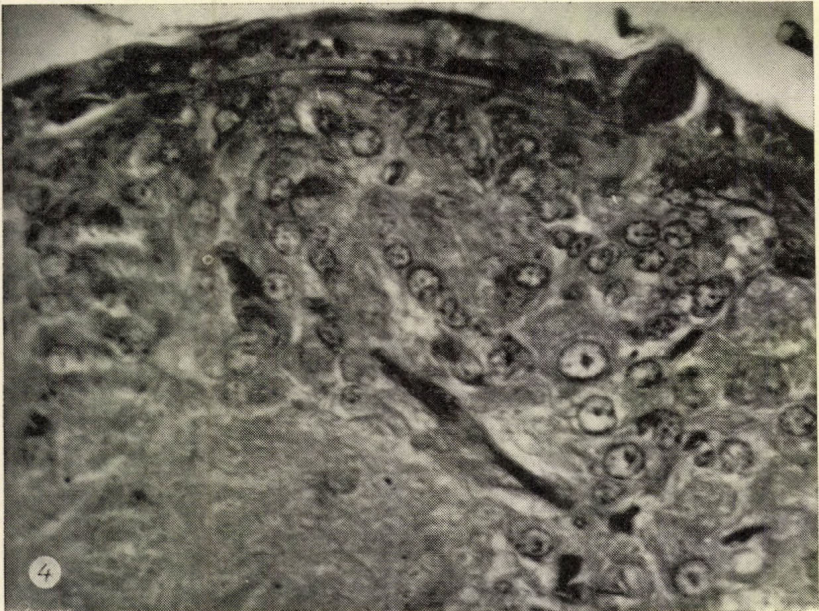


Abb. 4. Die Zellkerne liegen nahe nebeneinander



Abb. 5. Die Sekretgranula erscheinen in Zellen von normaler Grösse rund um den Kern

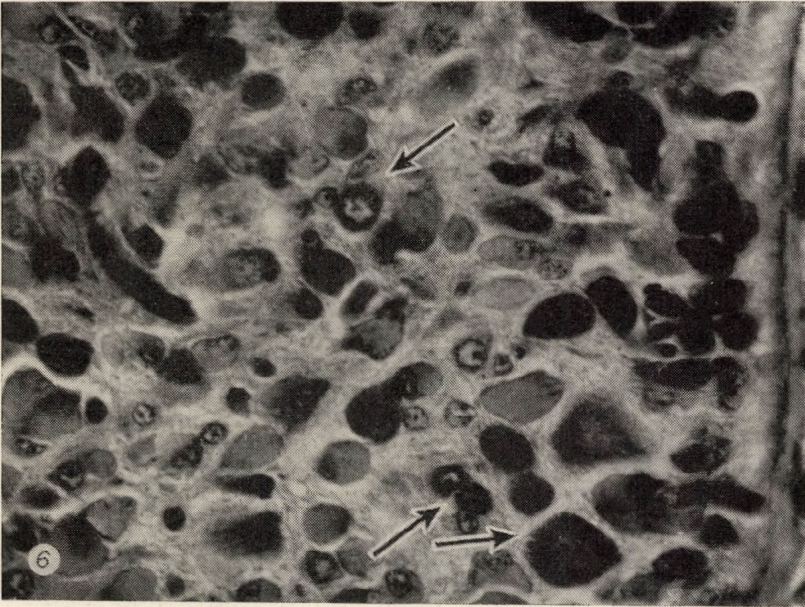


Abb. 6. Die Sekretion beginnt in der Nähe der Kerne

an mehreren Stellen, an denen im Umkreis der Zellkerne feine kleine Dehiszenzen in der Grundsubstanz zu sehen oder aber die Kerne in kleinen Haufen angeordnet sind und das Plasma sozusagen ganz fehlt (Abb. 4). Die Gefäße sind auffallend weit, es zeigt sich eine hochgradige Hyperämie.

2. Gruppe (Trocknung, anschließend Wasser): Geringe Veränderung im Vergleich zur 1. Gruppe, es erscheinen jedoch an mehreren Stellen die Granula, was den Beginn der Sekretion anzeigt. Die Anzahl der vakuolisierten Formen hat sich verringert, ihre Stelle wurde von Zellhaufen eingenommen.

3., 4. und 5. Gruppe (Trocknung, anschließend Natriumchlorid von verschiedener Konzentration): Diese Gruppen weisen untereinander nur geringe Abweichungen auf; in allen treten Zellen von normaler Größe mit Sekretgranula rings um den Kern (Abb. 5) bzw. winzige Zellen in Erscheinung, in denen massives Sekret als schmaler Saum um den Kern lagert (Abb. 6). Diese merkwürdigen Zellen sind zwar verschieden groß, aber bei keiner ist sekretfreies Plasma zu sehen.

6. Gruppe (Trocknung, anschließend 5%iges Natriumchlorid): Diese Tiere sind in der hochkonzentrierten Salzlösung nach heftigen Krümmungen eingegangen. Es sind massive degenerative Erscheinungen zu beobachten und die Gewebe scheinen schon bei geringer Vergrößerung zerissen.

Besprechung

Die mitgeteilten Beobachtungen zeigen die zytologischen Veränderungen, die auf Wirkung der Austrocknung im Kopfganglion des Regenwurms vorstatten gehen. Das im Ganglion der Kontrolltiere wahrnehmbares vielfältiges Bild verweist im Zusammenhang mit den experimentellen Beobachtungen darauf, daß wir hier die verschiedenen Phasen bzw. Übergangsformen des Sekretionszyklus sehen ohne eine Auskunft darüber zu erhalten, welche der verschiedenen Zellen den verschiedenen Phasen der Sekretproduktion entsprechen. Auch auf die Frage erhalten wir natürlich keine Antwort, zu welcher der einzelnen Formen die verschiedenen physiologischen Effekte gehören. Der obige Exsikkationsversuch ermöglicht es jedoch, ein einheitliches Zellbild zu beurteilen und es mit der physiologischen Wirkung in Parallele zu stellen.

Die Beziehung zwischen dem hypothalamisch-hypophysären System und dem inneren osmotischen Milieu der Säugetiere ist nachgewiesen und anerkannt und wird auch durch zahlreiche physiologische und experimentelle Angaben bewiesen [5]. Dagegen gibt es keine eindeutige Stellungnahme zu den kausalen Faktoren, welche die Neurosekretion der Fische und Ringelwürmer, darunter auch der Regenwürmer, beeinflussen. Nach E. SCHARRER und B. SCHARRER übt die von den Ganglienzellen der Regenwürmer ausgeschiedene Kolloidsubstanz hauptsächlich eine chromatophorotropische Regulationswirkung aus damit brachten diese Autoren das Erscheinen und die Wanderung der Chromatophoren und die dadurch bedingte Hautverfärbung mit dem Erscheinen des Sekrets in Zusammenhang. Es sei bemerkt, daß sie nach keiner Einwirkung ein einheitliches Zellbild wahrgenommen haben [5].

Über etwas bessere Ergebnisse berichtete SCHMIDT [13], der die Sekretionstätigkeit der Ganglienzellen mit Novokain und Adrenalin zu beeinflussen versuchte. Neuestens hat HUBL [2] den Versuch unternommen, die Neuro-

sekretion der Regenwürmer mit Hilfe eines operativen Eingriffs auszulösen und im Zusammenhang mit der Regeneration zu beobachten.

Die drei erwähnten Autoren sind sich darüber einig, daß sich auch unter normalen Verhältnissen auf Grund der Protoplasmafärbung mehrere, zumindest aber zwei verschiedene Zelltypen unterscheiden lassen. Sie geben jedoch keine Antwort auf die Frage, welchen Zusammenhang die verschiedenen Zelltypen mit der Sekretproduktion aufweisen. Andererseits entsteht zwar in den Versuchen von SCHMIDT und HUBL durch den Eingriff eine qualitative Differenz in der Anzahl der sekrethaltigen und sekretfreien Zellen, aber das auf diese Weise zustande gekommene Zellbild ist nach den von ihnen mitgeteilten Abbildungen keineswegs so einheitlich wie das Bild, welches wir durch Veränderung der osmotischen Umgebung herbeizuführen vermochten.

Aus all dem zogen wir die Schlußfolgerung, daß nicht nur die aus dem zytologischen Bild ableitbaren Prozesse der bei den Säugetieren beschriebenen hypothalamischen Sekretion gleichen, sondern auch die physiologische Funktion, d. h. die Regulierung des inneren osmotischen Milieus, in ihren hauptsächlichsten Beziehungen derjenigen der Säugetiere identisch sein dürfte.

Die von SCHARRER beschriebene chromatophorotropische Wirkung bzw. Hautverfärbung kommt unseres Erachtens nicht nur darin zum Ausdruck, daß die Sekretion die Wanderung und Verteilung der Chromatophoren regelt, sondern auf Wirkung der die Flüssigkeitsabgabe herabsetzenden Neurosekretion zieht sich die Haut gesetzmäßig zusammen, wodurch ihre Pigmentation intensiver erscheint. Es scheint auch die Annahme naheliegend, daß das bei den höheren Arten bereits selbständig auftretende Melanophorhormon sich beim Regenwurm vom Neurosekretionskomplex noch nicht losgelöst hat.

Während der Restitution sehen wir Plasmen von verschiedener Färbung, aber auch innerhalb einer Zelle kamen zweierlei, rote und blaue Färbungen vor, wobei entweder das den Kern umgebende Gebiet blau und das periphere plasma rot, oder die Zone unter dem Kern rot und die über dem Kern bläulichgrün gefärbt war. Hiernach erscheint es nicht gerechtfertigt den Farbenunterschied als den Beweis selbständiger Zelltypen zu betrachten. Nach Literaturangaben handelt es sich bei dem fertigen Sekret der Säugetiere um einen großmolekulären Glykolipoprotein-Komplex [10]. Wir glauben, daß der Entstehung der Sekretgranula auch beim Regenwurm ähnliche, d. h. komplizierte Stoffwechselprozesse vorangehen dürften, welche die Färbungsunterschiede herbeiführen.

Das unter den experimentellen Bedingungen zustande gekommene Zellbild deuten wir in der Weise, daß die nach der Trocknung getöteten Tiere der 1. Gruppe die völlige Entleerung zeigen und sodann auf Wirkung der verschiedenen osmotischen Lösungen, vor allem der physiologischsten, ein Ruhezustand bzw. die Restitution beginnt.

Wir wählten deshalb so kurze Zeitperioden, weil wir nicht Hyperfunktion bzw. Blockierung, sondern lediglich Entleerung und Auffüllung herbeizuführen wünschten, um das ganze Ganglion zu einem gegebenen Zeitpunkt ungefähr in die gleiche Sekretionsphase zu bringen. Dies entspricht eigentlich einer schrittweisen Verfolgung des Sekretionszyklus.

Nach der Dehydratation war das Plasma, wie bereits erwähnt, stark vakuolisiert, und an mehreren Stellen zerfallen; an seinen Platz drang nach und nach die umgebende Grundsubstanz vor. Die des Plasmas verlustig gegangenen Kerne gerieten näher aneinander und waren in kleinen Haufen

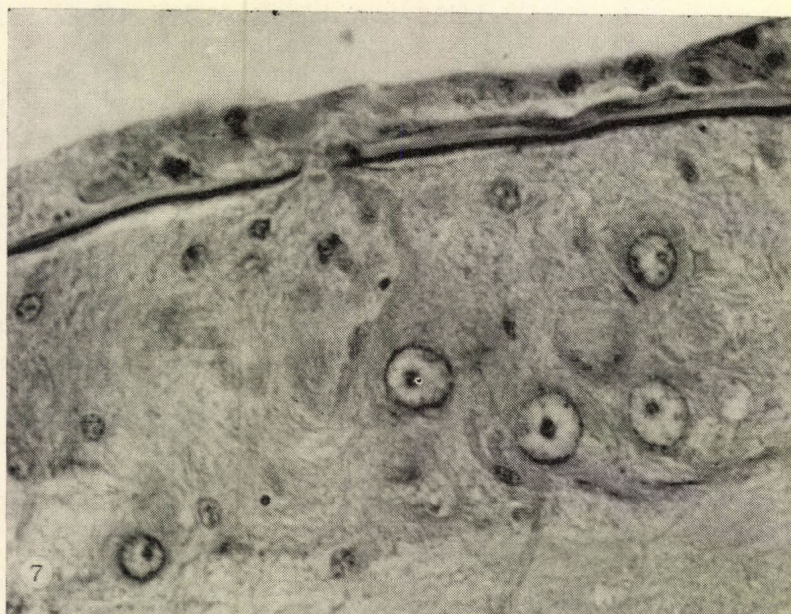


Abb. 7. Zellkerne ohne Zytoplasma

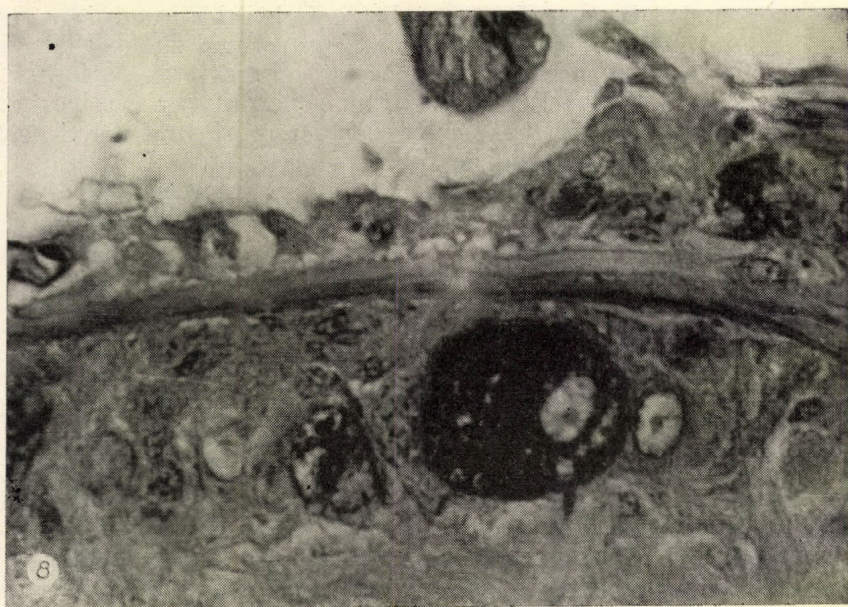


Abb. 8. Beginn der Vakuolenbildung im Zytoplasma

gelagert (Abb. 4). Mit dem Lichtmikroskop läßt es sich nicht feststellen, ob etwas Protoplasmadetritus an der Kernmembrane haften bleibt (Abb. 7).

Die Restitution geht unserer Meinung nach auf zweierlei Wegen vor sich.

1. Um die des Plasmas verlustig gegangenen Zellkerne bildet sich blaßblau gefärbtes, Nisslgranula freies Protoplasma. Die Nisslgranula erscheinen im Plasma später an den peripherischen Abschnitten der Zelle. Nach dem Erscheinen der Nisslgranula wird in der Umgebung des Kerns eine feine Granulation mit scharfem Rand, die sog. Gömöri-positive Substanz sichtbar (Abb. 5). Später schwellen die Granula an, kommen konzentrisch um den

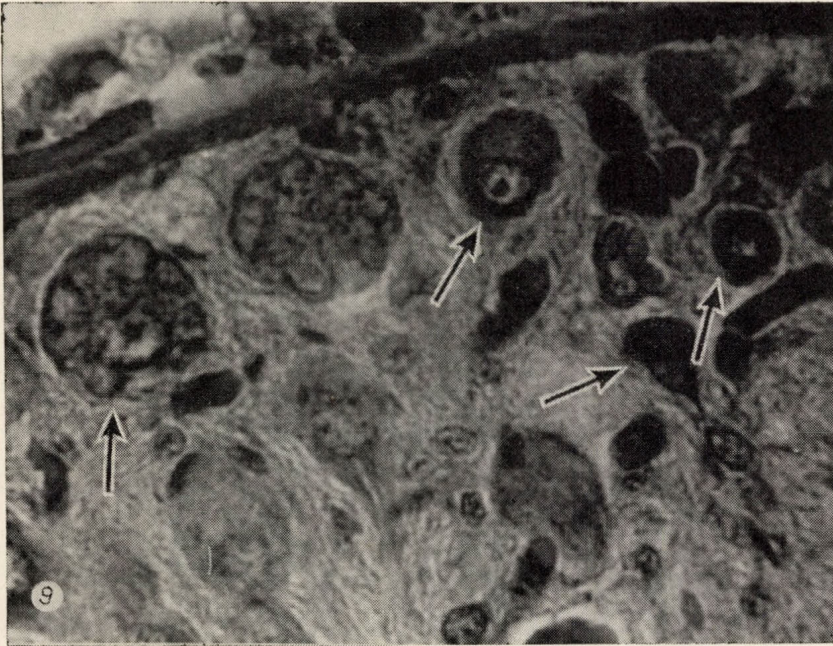


Abb. 9. Zellen mit Vakuolen (links). Die Sekretgranula erscheinen in dünnen Streifen um den Kern (rechts)

Kern nebeneinander zu liegen und füllen das ganze Protoplasma an. Die sekretgefüllte Zelle erreicht selbst die doppelte Größe der in Ruhe befindlichen. Die Dauer dieses Schwellungszustandes dürfte von der schnellen oder langsamen Veränderung der osmotischen Verhältnisse des Organismus abhängen. Später erscheinen zunächst um den Kern, dann im ganzen Plasma gleichmäßig kleinere, dann größere Vakuolen (Abb. 8), während nach der Abstoßung des Plasmas der Ausgangszustand, der mikroskopisch plasmafreie Kern, wiederhergestellt erscheint.

2. Der zweite Weg ist jedoch in der Literatur bis jetzt noch nicht beschrieben. Im Umkreis der plasmafreien Zellkerne erscheint erst nur in dünnen Streifen mit feinen, homogen verteilten Granula, dann immer dicker ein massive Färbung aufweisendes Sekret (Abb. 9). Die Zelle wächst, erreicht die vorhin erwähnte Größe, vakuolisiert (Abb. 9), ihr Plasma desquamiert,

und der Prozeß beginnt von neuem. Im Verlaufe dieses Prozesses ist freies sekretloses Plasma überhaupt nicht zu sehen. Beide Prozesse wurden im Rahmen unserer Versuche ungefähr im gleichen Ausmaß beobachtet. Bei den Kontrolltieren sahen wir die zweite Form der Sekretbildung nur in sehr wenigen Fällen, so daß wir der Ansicht sind, daß dieser Mechanismus der raschen Adaptation an die erhöhte Inanspruchnahme dient.

Auf Grund dieser Ausführungen stellt sich die Frage des Ursprungs der Granula. Obgleich dieses Problem noch nicht genügend untersucht er-



Abb. 10. Endozelluläre Sekretkapillare

scheint, vertreten viele Beobachter die Auffassung, daß die Granula zu Lasten der Nissl-Substanz sowie aus dem Kern, im allgemeinen aus den basophilen Elementen der Zelle entstehen, weil die Zellen, welche wenige oder keine Granula enthalten, viel Nissl-Substanz aufweisen, während in den Zellen, die viel granulöses Sekret enthalten, sehr wenige Nissl-Granula anzutreffen sind. Dieses Problem bedarf noch einer eingehenderen Untersuchung, da insbesondere bei der erwähnten zweiten Form des Erscheinens der Sekretion unseres Erachtens die an der Kernmembrane haftenden Mitochondrien die Hauptrolle

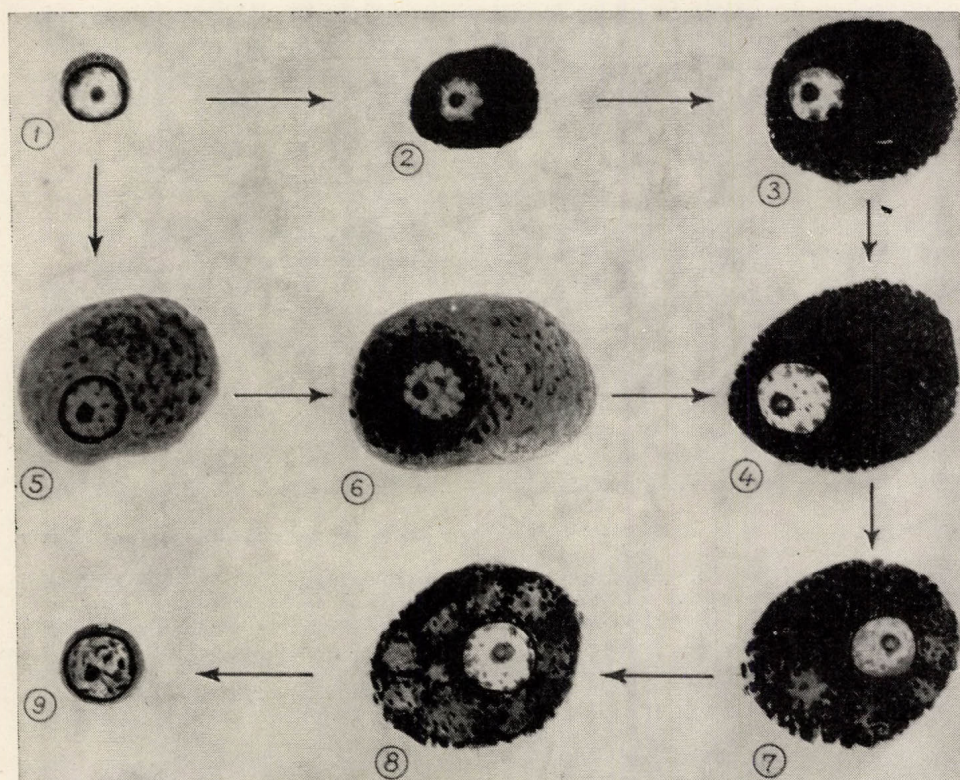


Abb. 11. Zellkern ohne Zytoplasma (1). Die Sekretgranula erscheinen zuerst in dünnen Streifen, dann in immer grösseren Klumpen (2—4). Rund um den Kern ohne Plasma (1) regeneriert das Zytoplasma (5), es erscheinen Sekretgranula (6). Das Sekret erfüllt das ganze Zytoplasma (4), es bilden sich Vakuolen (7, 8). Das Zytoplasma wird abgestoßen (9) und der ganze Vorgang beginnt vom Neuen

in der Sekretbildung spielen. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen sind gegenwärtig im Gange.

In der Literatur wird das Nervenfaserbündel als ein zum Abfluß der Neurosekretsubstanz dienender Kanal betrachtet. Am Regenwurm war es nicht möglich diesen Zustand genügend zu beweisen. Wir haben derartige Kanäle nicht gesehen; es ist anzunehmen, daß das von den Zellen produzierte Sekret unmittelbar in das Blutssystem strömt. Zuweilen sind im Interstitium perizellulär kleine Kolloidtropfen zu beobachten, die aber wahrscheinlich daher stammen, daß einige Zellen von der Sekretionssubstanz sehr stark anschwellen und daher das Protoplasma an gewissen Stellen platzt, so daß hier kleine Kolloidtropfen in die Umgebung hinaustreten. Wir sahen die im Dienste der Sekretproduktion stehenden endo- und perizellulären Kapillaren. Die endozellulären Gefäße beweisen die engen Beziehungen zwischen den sekret-erzeugenden Zellen und den Kapillaren. Ihre Anwesenheit kann darauf zurückgeführt werden, daß es sich hier nicht um einfaches Einwachsen der Kapillare handelt, sondern daß diese Zellen mobil sind, sich leicht bewegen und die

Gefäße daher festhalten, gleichsam umarmen (Abb. 10). Die Weite der Gefäße steht im übrigen immer im geraden Verhältnis zur Sekretionsaktivität.

Auf dieser Grundlage versuchten wir, den Verlauf der Sekretproduktion, d. h. die bezeichnendsten Zellformen, schematisch darzustellen (Abb. 11).

LITERATUR

1. GAUPP, R. (1935) Die histologischen Befunde und bisherigen Erfahrungen über die Zwischenhirnsekretion des Menschen. *Z. Neur.*, **154**, 314—330.
2. HUBL, H. (1956) Über die Beziehungen der Neurosekretion zum Regenerationsgeschehen bei Lumbriciden nebst Beschreibung eines neuartigen neurosekretorischen Zelltyps im Unterschlundganglion. *Roux' Archiv*, **149**, 73—87.
3. PETERS, G. (1935): Über das Vorkommen von Kolloid Einschlüssen in den Zellen der Medulla oblongata beim Menschen. *Z. Neur.*, **153**, 779—783.
4. RONSON, S. W., MAGONN, H. W. (1939) The hypothalamus. *Erg. Physiol.*, **41**, 56—163.
5. SCHARRER, B., SCHARRER, E. (1944) Neurosecretion. VI. A comparison between the intercerebralis-cardiacum-allatum system of the insects and the hypothalamus-hypophyseal system of the vertebrates. *Biol. Bull.*, **87**, 242—251.
6. SCHARRER, E. (1928) Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische. *Z. vergl. Physiol.*, **7**, 1—38.
7. SCHARRER, E. (1933) Ein inkretorisches Organ im Hypothalamus der Erdkröte *Bufo vulgaris* LAUR. *Z. wiss. Zool.*, **144**, 1—11.
8. SCHARRER, E. (1933) Die Erklärung der scheinbar pathologischen Zellbilder im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. *Z. Neur.*, **145**, 462—470.
9. SCHARRER, E. (1935) Über die Zwischenhirndrüse der Säugetiere. *Sitzgsber. Ges. Morf. Physiol. Münch.*, **42**, 36—41.
10. SCHARRER, E., SCHARRER, B. (1931) Über Drüsen, Nervenzellen und neurosekretorische Organe bei Wirbellosen und Wirbeltieren. *Biol. Rev.*, **12**, 185—216.
11. SCHARRER, E., SCHARRER, B. (1954) MÖLLENDORF, G., Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, **6**, Springer, Berlin.
12. SCHIEBLER, T. H. (1952) Zur Cytochemie der neurosekretorischen Substanz. *Anat. Anz.* **99**, Suppl. (2), 91—93.
13. SCHMID, L. A. (1947) Induced neurosecretion in *Lumbricus terrestris*. *J. Exper. Zool.*, **104**, 465—378.

NEUROHORMONE BEI SEESTERNEN (*MARTHASTERIAS GLACIALIS*)

H. UNGER

STAZIONE ZOOLOGICA DI NAPOLI und ZOOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT JENA

Zusammenfassung

Nervenextraktfiltrat von *Marthasterias glacialis* löst nach Injektion in *M. glacialis* *Echinaster* und *Astropecten* langanhaltende Bewegungen aus. Kontrollinjektionen mit Seewasser zeigen keine Wirkung. Der bewegungsauslösende Faktor ist alkohollöslich und thermostabil. Papierchromatographisch wurden 2 bläulich fluoreszierende Substanzen gefunden ($R_f = 0,19$; $R_f = 0,33$) mit unterschiedlicher physiologischer Wirkung.

$R_f = 0,19$ bewirkt beim intakten Seestern, beim isolierten Seesternarm und beim isolierten Ambulakralsystem nach Injektion bzw. nach Einlegen ins Eluat kurzzeitige Bewegungen und dann Festklammern am Boden. Die isolierte Rückenhaut wird aufgehehlt. $R_f = 0,33$ wirkt antagonistisch. Langandauernde Bewegungen. Kein Festklammern am Grund. Die isolierte Rückenhaut wird verdunkelt. Die wirksamen Substanzen sind nicht identisch mit Adrenalin, 1-Noradrenalin, Azetylcholin, Histamin oder Serotonin. Im Ringnerven und in den Radiärnerven befinden sich neurosekretorische Zellen und unter der Cuticula Epitheldrüsenzellen.

Die neurosekretorischen Zellen und die Epitheldrüsenzellen zeigen nach Belastung des Wasserhaushaltes charakteristische Veränderungen. Im hypotonischen Seewasser sind die Zellen entleert und im hypertonen Medium prall gefüllt mit Sekret. Es wird vermutet, daß zwischen den sekretführenden Zellen und den physiologischen Wirkungen ein kausaler Zusammenhang besteht in Form neurohormonaler Regulationsmechanismen für Wasserhaushalt, Bewegungssystem und Farbanpassungsvermögen.

Neurohormonale Wirkungen und Regulationsmechanismen bei Invertebraten sind vor allem durch die Untersuchungen von GERSCH [2—7] und seinen Schülern [12, 16, 17] und von WELSH [18] bei Insekten und Mollusken bekannt geworden. Alle bisher erbrachten Befunde deuten darauf hin, daß den Neurohormonen eine maßgebliche Beteiligung bei der Steuerung allgemein verbreiteter und lebenswichtiger Vorgänge, wie Wasserhaushalt [1], Herzschlag [12, 16, 17], Darmbewegungen [2—4] und physiologischer Farbwechsel [5, 8], zukommt. Wenn diese Verallgemeinerung richtig ist, müßten sich auch bei dem Tierstamm der Echinodermen ähnliche oder gleiche Verhältnisse aufdecken lassen.

Im folgenden wird über Untersuchungen an Vertretern dieses Tierstammes berichtet.

Physiologische Befunde

Injiziert man einem Seestern das in Seewasser aufgenommene Nervenextraktfiltrat eines anderen Seesternes, so beginnt er sich zu bewegen. Er wandert, während das Kontrolltier, dem die gleiche Menge Seewasser injiziert

wurde, in Ruhe verharret. Das bewegungsanregende Agens ist nicht artspezifisch. *Echinaster* wird durch Nervenextraktfiltrat von *Marthasterias glacialis* zum Wandern veranlaßt und *Marthasterias glacialis* reagiert auf arteigenes Nervenextraktfiltrat und solches von *Echinaster* und *Astropecten* in der gleichen Weise. Die bewegungsauslösenden Stoffe erweisen sich als alkohollöslich und kochbeständig.

Mit Hilfe der Papierchromatographie wurde der Versuch unternommen die wirksamen Komponenten zu isolieren. Es gelang 2 bläulich fluoreszierende Substanzen mit unterschiedlichen Rf-Werten und deutlich verschiedener physiologischer Wirkungsweise zu fassen, die nicht identisch sind mit Adrenalin, 1-Noradrenalin, Azetylcholin, Histamin oder Serotonin (Tabelle 1).

Tabelle 1

Physiologische Wirkungen der Eluate

Lösungsmittel: n-Butanol/Äthanol/Eisessig/Aqua dest.

6 : 3 : 2 : 2

Papier: Schleicher & Schüll 2043b

Rf = 0,19

Rf = 0,33

Injektion von 0,5 ml in Asterias total

Kurzzeitige Bewegungsanregung,
dann Festklammern am Boden. Mit
der Hand nicht verschiebbar.

Langandauernde Bewegungsanregung.
Ganz leicht verschiebbar mit der
Hand.

Injektion von 0,5 ml in isolierten Asteriasarm

Kurzzeitige Bewegungsanregung, dann
Festklammern am Boden. Mit der
Hand nicht verschiebbar.

Langandauernde Bewegungsanregung.
Ganz leicht verschiebbar mit der
Hand.

Wirkung der Eluate auf isolierte Stücken des Ambulakralsystemes

Kurzzeitige Bewegungsanregung, dann
festsitzend am Boden. Die Füßchen
sind kontrahiert und dick. Nicht ab-
lösbar vom Boden.

Langandauernde Bewegungsanregung.
Die Füßchen sind schlank und leicht
ablösbar vom Boden.

Wirkung der Eluate auf die isolierte Rückenhaut nach 10 Stunden

Die Kiemenbläschen sind kontrahiert.
Die weiß-graue Bänderung ist gut ab-
gesetzt. Die Haut erscheint hell.

Die Kiemenbläschen sind erschlafft. Die
weiß-graue Bänderung ist verwischt.
Die Haut erscheint dunkel.

Histologische Befunde

Histologische Untersuchungen des Ringnervs und der Radiärnerven nach Fixierung mit ZENKERScher oder BOUINScher Flüssigkeit und nach Färbungen mit Hämalaun — Eosin, Hämatoxylin nach HEIDENHAIN, Paraldehydfuchsin und Hämatoxylin — Phloxin nach GOMORI ergaben eine völlig gleichartige histologische Struktur der untersuchten Nervenanteile. Für die Darstellung sekrethaltiger Zellen erwies sich die Paraldehydfuchsin-Färbung am geeignetsten. Die unmittelbar unter der Cuticula gelegenen Zellen, von älteren Unter-

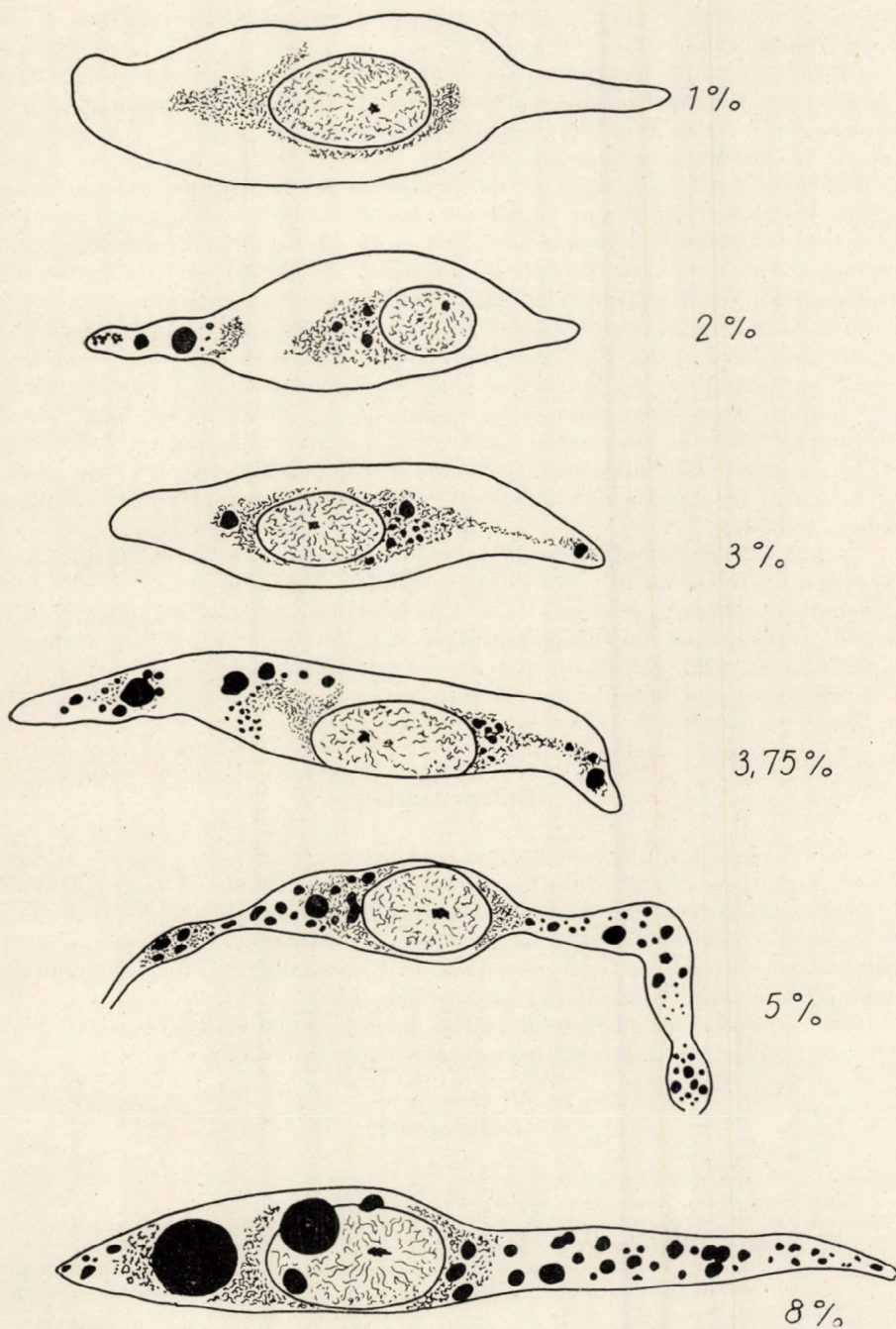


Abb. 1. Neurosekretorische Zellen des Radiärnervenstranges nach 4 stündiger Belastung des Wasserhaushaltes in Seewasser mit veränderter Salzkonzentration.

suchen [13] als Stützzellen angesprochen, sind dicht mit Sekret gefüllt. Es sind also epithelial angeordnete Drüsenzellen.

Experimentelle Eingriffe in den Seestern durch Injektionen der vorhin beschriebenen Substanzen spiegeln sich auch im histologischen Bild des Nervensystemes wider. Vier Stunden nach Injektion von 0,5 ml Eluat von $R_f = 0,33$ sind die Epitheldrüsenzellen alle entleert. Nach Injektion der gleichen Menge des Eluates von $R_f = 0,19$ zeigen die Epitheldrüsenzellen nur geringen Sekretverlust, und die über ihnen liegenden Ganglienzellen treten deutlich hervor durch ihren starken Gehalt an Sekret; d. h. es sind neurosekretorische Zellen. Neben diesen über den Epitheldrüsenzellen gelegenen neurosekretorischen Ganglienzellen existieren unregelmäßig verteilt auch im gesamten Bereich des Nervenstranges neurosekretorische Zellen, die sich sowohl mit Paraldehydfuchsin als auch mit der Färbung nach GOMORI darstellen lassen. Diese Zellen zeigen bei Belastung des Wasserhaushaltes charakteristische Veränderungen. Läßt man die Tiere 4 Stunden in Seewasser mit 1% Salzgehalt, so sind die Zellen völlig entleert. In Seewasser mit 8% Salzgehalt erscheinen sie prall gefüllt mit Neurosekret. Bei Salzkonzentrationen des Seewassers von 2%, 3%, 3,75%, 5%, 6% und 7% zeigen die Zellen alle Übergänge hinsichtlich des Füllungsgrades (Abb. 1).

Auch die Epitheldrüsenzellen zeigen Veränderungen, wenn man den Wasserhaushalt beeinflusst. Im hypotonischen Medium, weniger als 3,75% Salzgehalt des Seewassers, sind die Epitheldrüsenzellen ganz oder teilweise entleert, während sie im hypertonischen Medium, mehr als 3,75% Salzgehalt des Seewassers, prall gefüllt erscheinen. Es hat den Anschein, als ob das Sekret der Epitheldrüsenzellen und der neurosekretorischen Zellen bei der Regulation des Wasserhaushaltes beteiligt ist.

Schlußfolgerung

Die dargelegten physiologischen und histologischen Ergebnisse gestatten es noch nicht eine Vorstellung zu entwickeln, in welcher Weise sich bei den Seesternen die Regulation des Wasserhaushaltes, die Steuerung des Bewegungssystemes und des Farbanpassungsvermögens vollzieht. Sie weisen aber mit Dringlichkeit darauf hin, daß man auch bei diesen Tieren mit einer neurohormonalen Steuerung dieser Vorgänge rechnen muß.

Im Gange befindliche histologische, chemische und physiologische Untersuchungen sollen der Klärung der offenen Probleme dienen.

LITERATUR

1. ALTMAN, G. (1956) Hormonale Steuerung des Wasserhaushaltes der Honigbiene. *Verh. Zool. Ges.* 1955, *Zool. Anz. Suppl.*, **19**, 107—112.
2. GERSCH, M. (1952) Experimentelle Untersuchungen über den Verdauungstractus der Mückenlarve *Chaoborus* (*Corethra*). *Ztschr. vergl. Physiol.*, **34**, 346—369.
3. GERSCH, M. (1952) Die Wirkung peripherer Reizung auf die Peristaltik des Mitteldarmes und dem Verdauungsvorgang bei der Larve von *Chaoborus* (*Corethra*). *Verh. Zool. Ges.*, 347—348.
4. GERSCH, M. (1955) Untersuchungen über Auslösung und Steuerung der Darmbewegungen bei der Larve von *Chaoborus* (*Corethra*). *Biol. Zbl.*, **74**, 603—628.
5. GERSCH, M. (1956) Untersuchungen zur Frage der hormonalen Beeinflussung der Melanophoren der *Corethra*-Larve. *Ztschr. vergl. Physiol.*, **39**, 190—208.

6. GERSCH, M. (1957) Das Hormonsystem der Insekten. *Forsch. und Fortschr.*, **31**, 9—15.
7. GERSCH, M. (1957) Wesen und Wirkungsweise von Neurohormonen im Tierreich. *Naturwiss.*, **44**, 525—532.
8. GERSCH, M., MOTHES, G. (1956) Neurohormonaler Wirkungsantagonismus beim Farbwechsel von *Dixippus morosus*. *Naturwiss.*, **43**, 542.
9. HAMANN, O. (1883) Beiträge zur Histologie der Echinodermen. I. Mitteilung. Die Holothurien (Pedata) und das Nervensystem der Asteriden. *Ztschr. wiss. Zool.*, **39**, 145—190.
10. HAMANN, O. (1887) Beiträge zur Histologie der Echinodermen. *Jenaische Ztschr.*, **21**, 87—251.
11. HYMAN, L. H. (1955) The Invertebrates. Echinodermata. McGraw—Hill, New York—Toronto—London.
12. MENG, K. (1958) 5-Hydroxytryptamin und Azetylcholin als Wirkungsantagonisten beim *Helix*-Herzen. *Naturwiss.*, **45**, 470.
13. MEYER, R. (1906) Untersuchungen über den feineren Bau des Nervensystemes der Asteriden (*Asterias rubens*). *Ztschr. wiss. Zool.*, **81**, 96—142.
14. SMITH, J. E. (1937) On the nervous system of the *Marthasterias glacialis*. *Philos. Trans. Roy. Soc. London, Ser. B.*, **226**, 112—173.
15. SMITH, J. E. (1945) The role of the nervous system in some activities of starfish. *Biol. Rev.*, **20**.
16. UNGER, H. (1956) Neurohormonale Steuerung der Herztätigkeit bei Insekten. *Naturwiss.*, **43**, 66.
17. UNGER, H. (1957) Untersuchungen zur neurohormonalen Steuerung der Herztätigkeit bei Schaben. *Biol. Zbl.*, **76**, 204—225.
18. WELSH, J. H. (1956) Neurohormones of Invertebrates. I. Cardio-regulators of *Cyprina* and *Buccinum*. *J. Mar. Biol. Assoc. U. Kingd.*, **35**, 193—201.

A kiadásért felelős:
BERNÁT GYÖRGY
az Akadémiai Kiadó igazgatója

★

Műszaki felelős:
SZÖLLŐSY KÁROLY

★

A kézirat beérkezett: 1960. III. 25.

Példányszám: 600

Terjedelem:

18,2 (A/5) ív + 2 oldal színes melléklet

★

1960.51066 — Akadémiai Nyomda, Budapest
Felelős vezető: Bernát György

der Adaptation und der Stress-Wirkung. Dadurch stehen diese Fragen auch im engsten Zusammenhang mit den Grunderscheinungen verschiedenster Krankheitsbilder und können daher auf allgemeinstes Interesse von medizinischer Seite Anspruch erheben.

Vorliegendes Werk ist der erste Band einer neuen Schriftenreihe »Symposia Biologica Hungarica«. Der zweite Band wird die Vorträge des »Makrophagen-Symposium«-s enthalten. Die wissenschaftlichen Verhandlungen eines Symposiums über Bewegungserscheinungen der Spermien sollen im dritten Band veröffentlicht werden.



Vertrieb:

KULTURA
BUDAPEST 62
POSTFACH 149

